


Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge de la Maladie de Waldenström du diagnostic au traitement



Journée Patients MW le 23 mai 2015

A close-up photograph of a doctor's hand holding a purple stethoscope. The doctor is wearing a white lab coat. The background is a light blue gradient with a faint white ECG (heart rate) line. On the right side, there is a semi-transparent globe showing the continents. In the center, there are two white plus signs (+) of different sizes, one smaller and one larger, positioned over the ECG line.

Le médecin généraliste a un rôle clé dans la prise en charge des patients atteints de maladie chronique.

Dans la MW, il est essentiel de considérer que le médecin généraliste doit participer à l'élaboration du diagnostic et de la prise en charge des premières mesures d'évaluation de la maladie afin d'adresser le patient vers les services spécialisés les plus compétents.



D'autre part, le partenariat entre le médecin généraliste et le spécialiste restera indispensable tout au long du suivi de la MW permettant la réalisation d'un véritable travail en binôme.

Le rôle du médecin généraliste peut se concevoir à différentes étapes de la prise en charge de la MW de manière directe et indirecte:

- *le dépistage*
- *le diagnostic*
- *la surveillance de l'évolution et du traitement*
- *le suivi psychologique*
- *la prise en charge socio-professionnelle.*

Le dépistage de la MW



Il passe obligatoirement par la découverte d'une immunoglobuline monoclonale par **l'électrophorèse des protéines sériques (EPP)**.

A ce niveau le médecin généraliste a un rôle important puisque le plus souvent, c'est lui qui est consulté en premier par le patient souffrant de symptômes ou présentant une anomalie biologique.

Le médecin généraliste doit donc savoir dépister les symptômes et les signes biologiques qui peuvent correspondre à cette hémopathie

Quand un médecin généraliste doit-il demander une électrophorèse des protéines ?

La prescription d'une EPP se limite habituellement sur le plan **CLINIQUE** à



altération de l'état général

asthénie inexpliquée

ADP, splénomégalie

douleurs osseuses inexpliquées

infections à répétition

neuropathie sensitivomotrice

signes d'hyperviscosité sanguine

Quand un médecin généraliste doit demander une électrophorèse des protéines ?

Les signes d'hyperviscosité sanguine

NEUROSENSORIELS

- céphalées, ralentissement

ORL

- vertiges, acouphènes, claquement d'oreille, épistaxis, gingivorragies

ŒIL

- scotomes, diplopies, phosphènes, AV perturbée, hémorragie conjonctive

PEAU

- prurit à l'eau, ecchymoses ou hématomes



Quand un médecin généraliste doit demander une électrophorèse des protéines?

La prescription d'une EPP se limite habituellement sur le plan **BIOLOGIQUE** à



VS augmentée

Anomalie de l'hémogramme (NFS – Plaquettes)

hypercalcémie

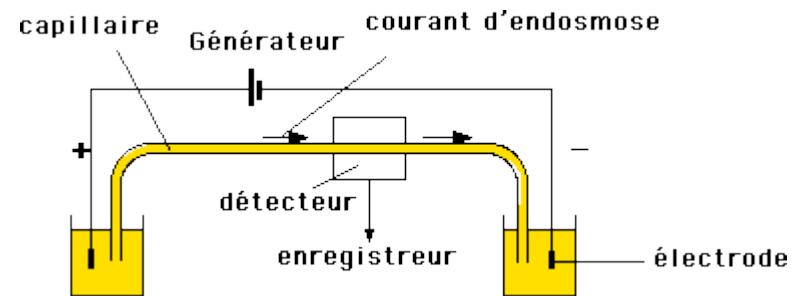
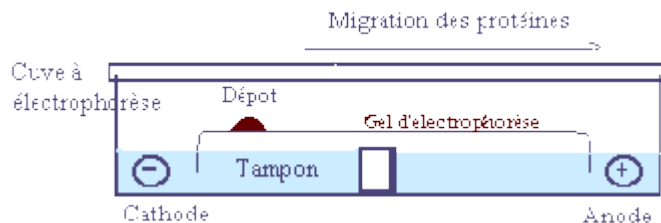
insuffisance rénale (protéinurie et créatininémie)

hyperprotidémie

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

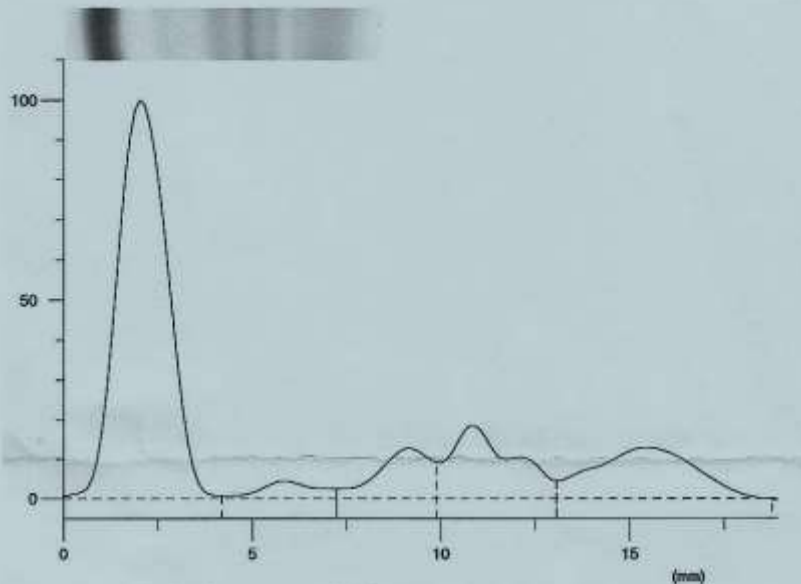
L'électrophorèse des protéines est une analyse de laboratoire basée sur la séparation de protéines dans un champ électrique sur un milieu solide (tel que le **gel d'agarose**) ou des tubes de silice extrêmement fins remplis de liquide (**capillaire**)

Lorsqu'un échantillon contenant un mélange de protéines différentes est déposé sur un gel ou injecté dans un capillaire, les différentes protéines du mélange seront séparées en fonction de leur charge électrique et de leur taille



ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

N° de Dossier



Technique sur gel d'agarose

Index	Fraction	% Relatif	Conc. (g/l)	Normales (g/l)
1	Albumine	59.50%	39.86	35.00 ... 50.00
2	Alpha 1	2.98%	2.00	1.00 ... 4.00
3	Alpha 2	7.94%	5.32	5.00 ... 11.00
4	Beta	13.99%	9.37	6.00 ... 13.00
5	Gamma	15.60%	10.45	7.00 ... 16.00
Total			67.00	60.00...80.00

Rapport A/G 1.47

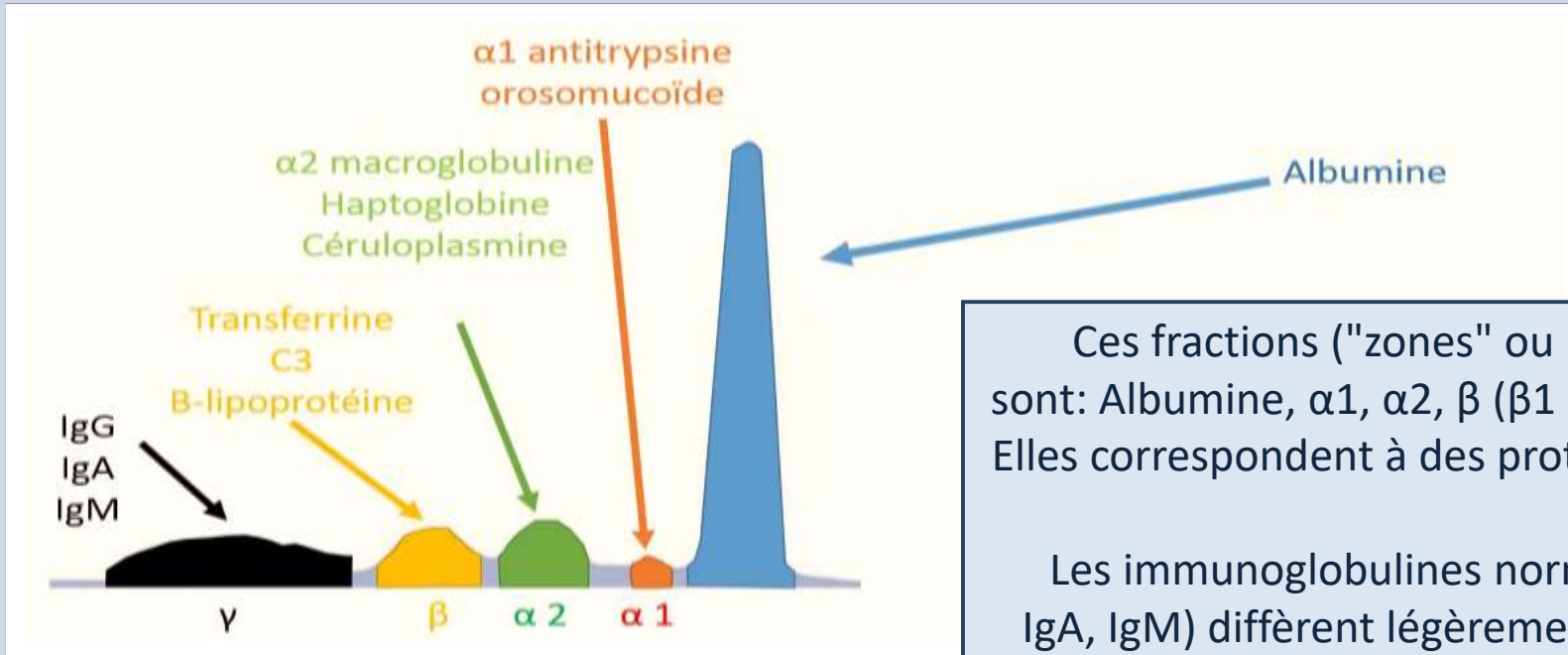
Electrophorèse des protéines sériques

Le sérum contient différentes variétés de protéines qui pourront être séparées par électrophorèse en cinq ou six fractions.



Ces fractions concrétisées sur la bande de détection par des bandes larges sont détectées par lecture optique et intégrées sur un graphisme plus lisible et formatée.

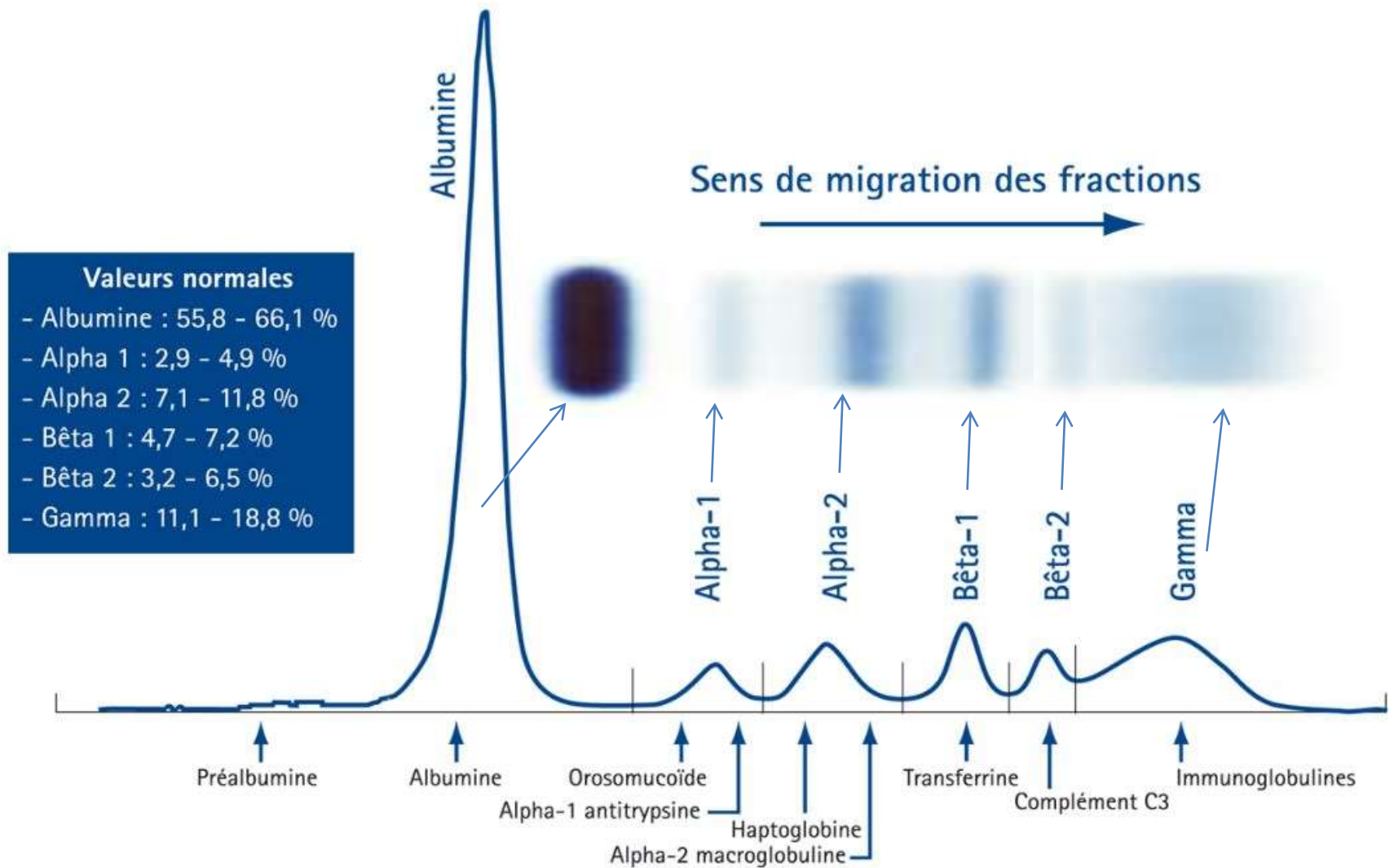
ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES



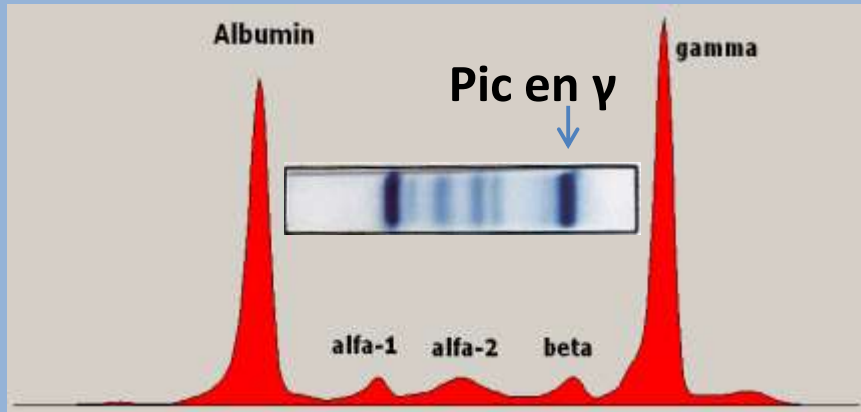
Ces fractions ("zones" ou "régions«) sont: Albumine, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β ($\beta 1$ et $\beta 2$) et γ . Elles correspondent à des protéines bien définies.

Les immunoglobulines normales (IgG, IgA, IgM) diffèrent légèrement les unes des autres dans leur structure et leur charge électrique et forment une large zone diffuse et symétrique sans aucune déformation visible et se localisent dans la zone Gama.

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

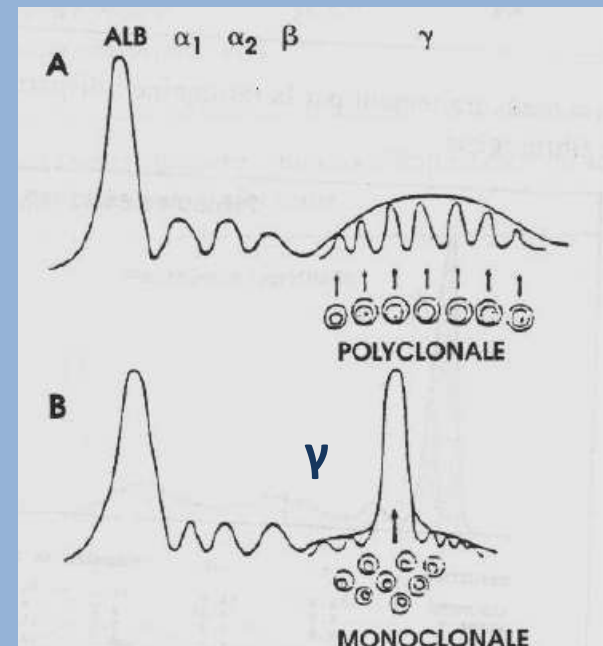
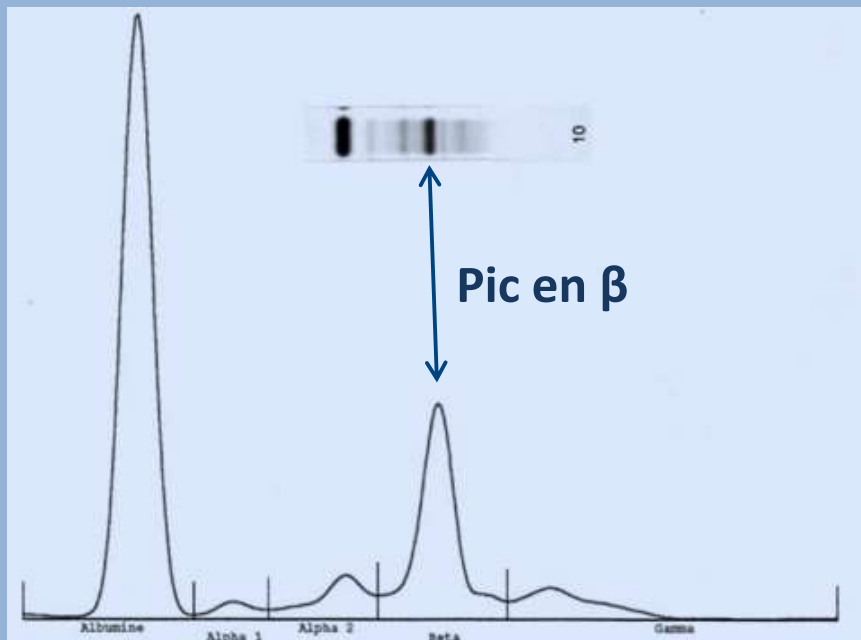


ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES



Découverte d'un PIC MONOCLONAL

Le biologiste met en évidence une augmentation anormale en bande étroite de protéines dans la zone γ ou β , l'étranglement du pic prouve l'unicité d'un type de protéine, c'est le **pic monoclonal**, contrairement à une allure plus large provenant de plusieurs types de globulines (allure **polyclonale**)



ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

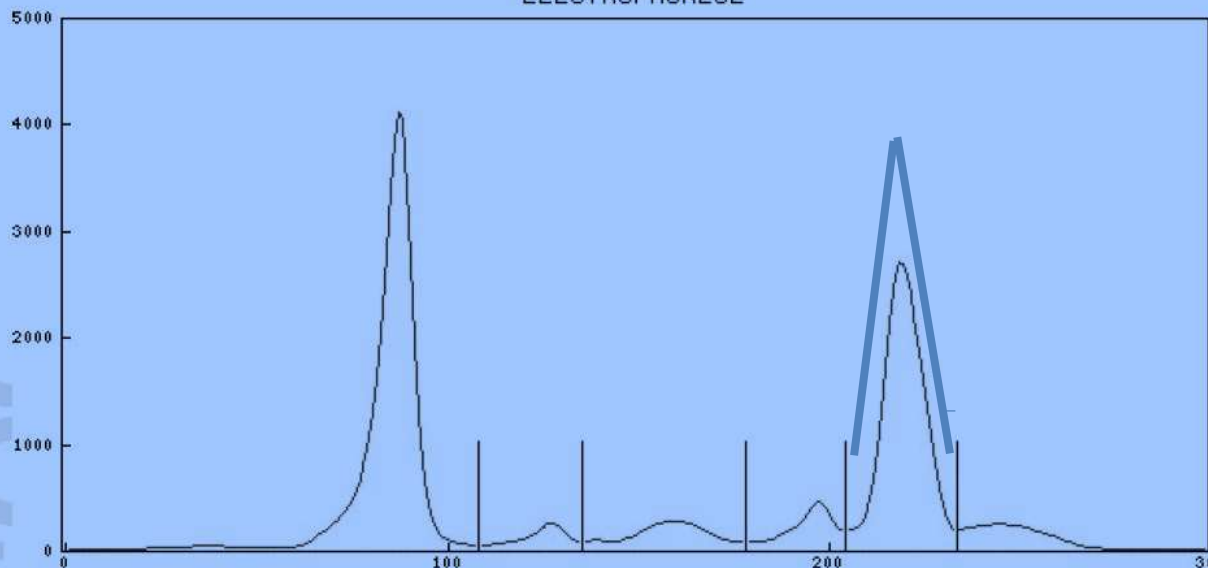
Demande n° 13/04/15-6-0635 - -ISAN-TP

Le lundi 13 avril 2015

✓ Electrophorèse des protéines sériques

Electrophorèse capillaire - Bio11C - AC

ELECTROPHORESE



Protides totaux	84,0 g/L	60 à 75	82,0
Albumine sérique	38,0 g/L	34 à 49 g/L	43,6
Alpha-1 globulines	2,7 g/L	2 à 4 g/L	2,3
Alpha-2 globulines	5,4 g/L	4 à 9 g/L	4,2
Béta-1 globulines	4,7 g/L	3 à 5 g/L	4,3
Béta-2 globulines	28,4 g/L	2 à 4 g/L	23,8
Gamma globulines	4,9 g/L	7 à 14 g/L	3,9

Conclusion :

Recommandations CNBH : ABC, vol 64, n°4, juillet-aout 2006

Pic d'allure monoclonale au niveau des béta-2 globulines.

Forte diminution des gamma globulines

Après intégration, le pic d'allure monoclonale en Beta 2 est évalué à 26,4g/L

Il faut calculer la part de globulines en excès par intégration du pic, car dans la zone où se situe ce pic, il existe des protéines habituelles. La surface du pic est estimée mathématiquement par la surface occupée par les globulines en excès.

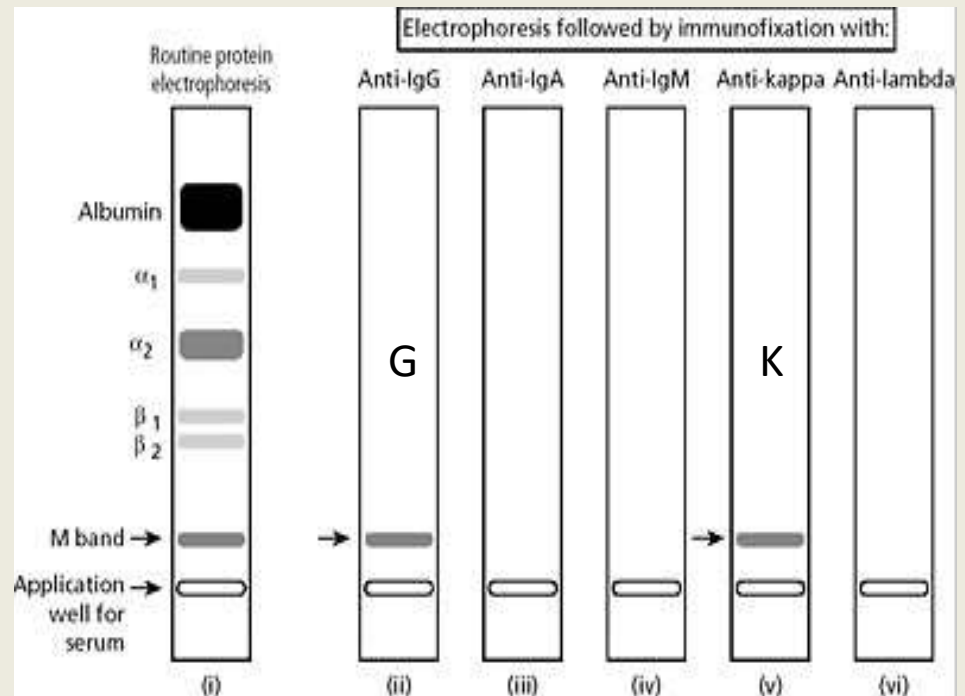
IMMUNOFIXATION DES PROTEINES SERIQUES

Lorsqu'un pic étroit est détecté sur l'EPP, la présence d'une protéine monoclonale est suspectée. Il faut **confirmer sa présence** et **déterminer sa nature** en identifiant le type de chaînes lourdes et légères qui la composent.

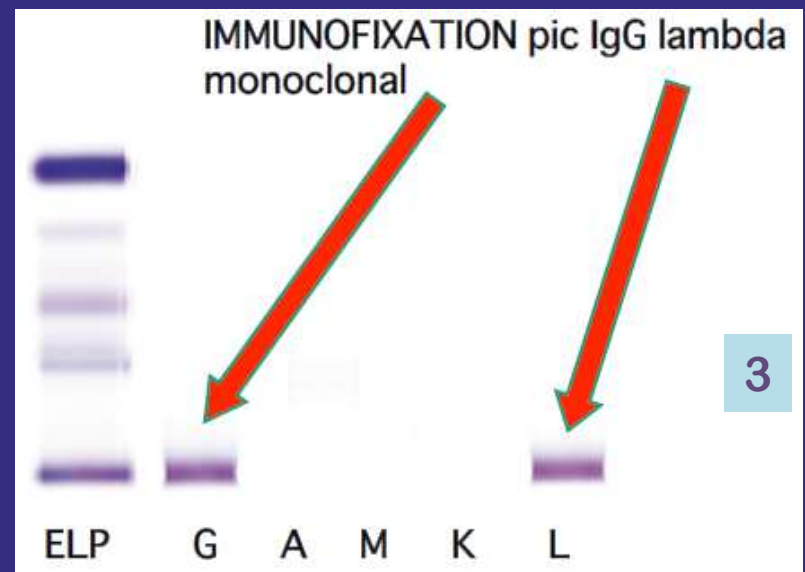
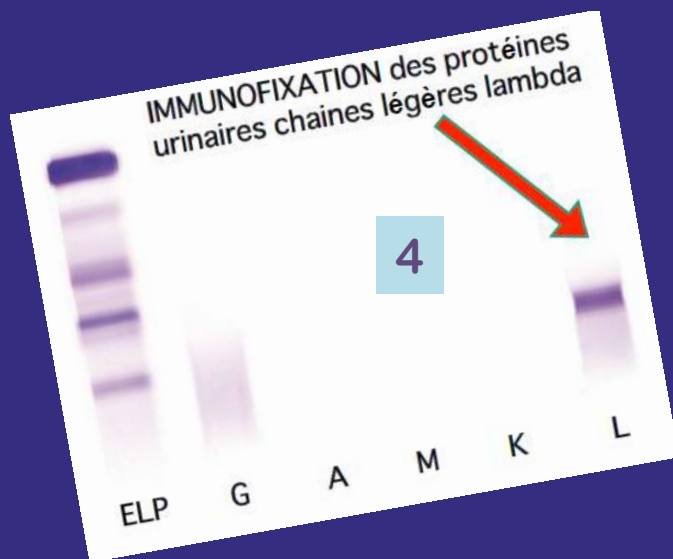
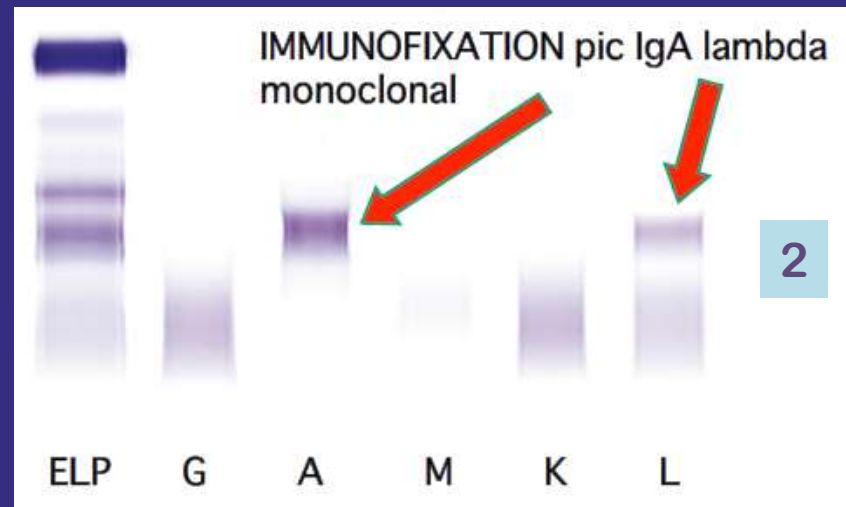
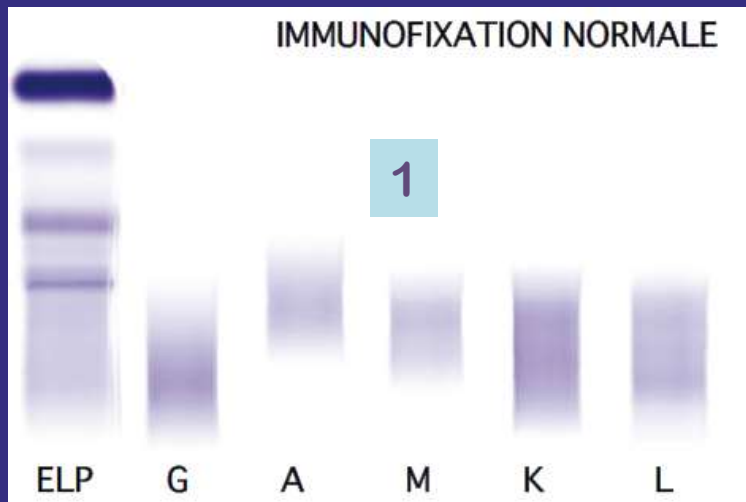
Le laboratoire effectue automatiquement l'IMMUNOFIXATION en cas de découverte d'un pic

L'immunofixation identifie les immunoglobulines monoclonales en fonction de leur mobilité électrophorétique. Pour permettre cette identification, on utilise des **anticorps spécifiques** à ces immunoglobulines, il se produit un phénomène de précipitation, visible à l'œil nu et interpréter électroniquement

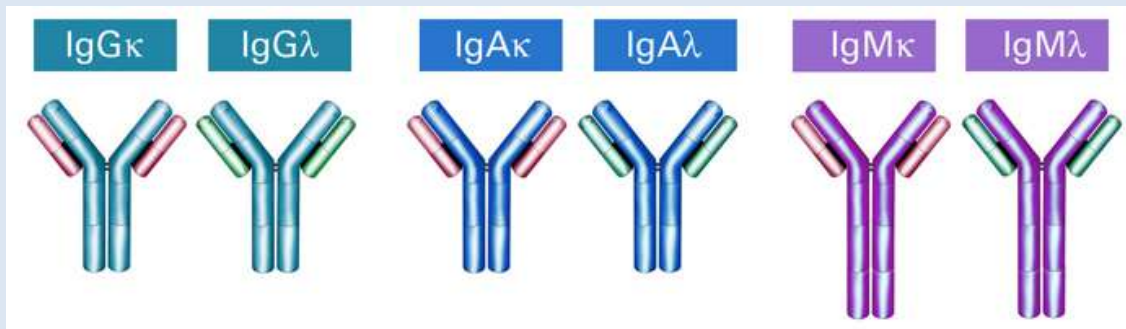
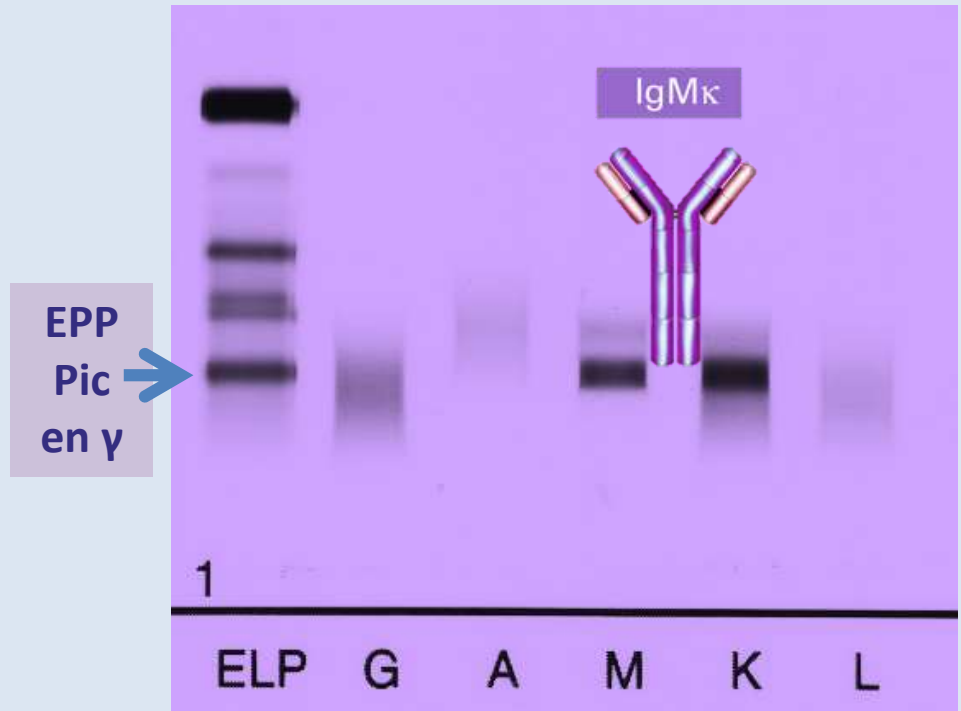
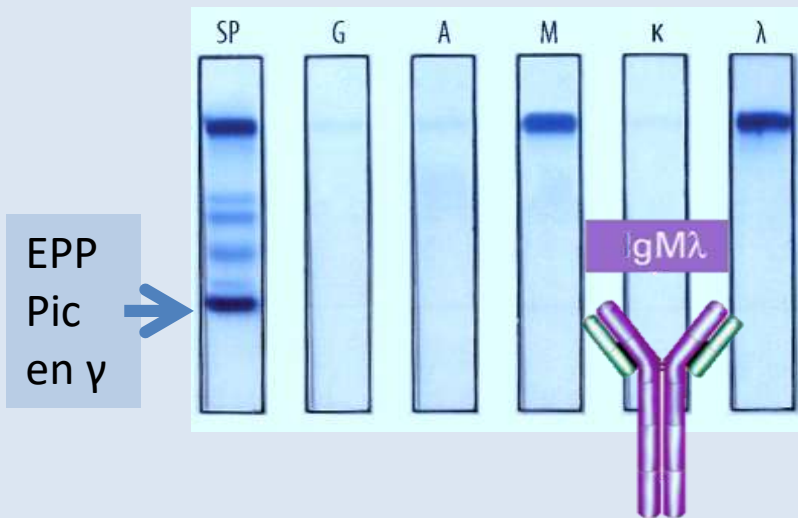
Cet examen est plus sensible que l'EPP. Il détecte de **faibles bandes monoclonales** qui ne sont pas visibles à l'EPP comme les **chaînes légères**



IMMUNOFIXATION DES PROTEINES SERIQUES



IMMUNOFIXATION DES PROTEINES SERIQUES

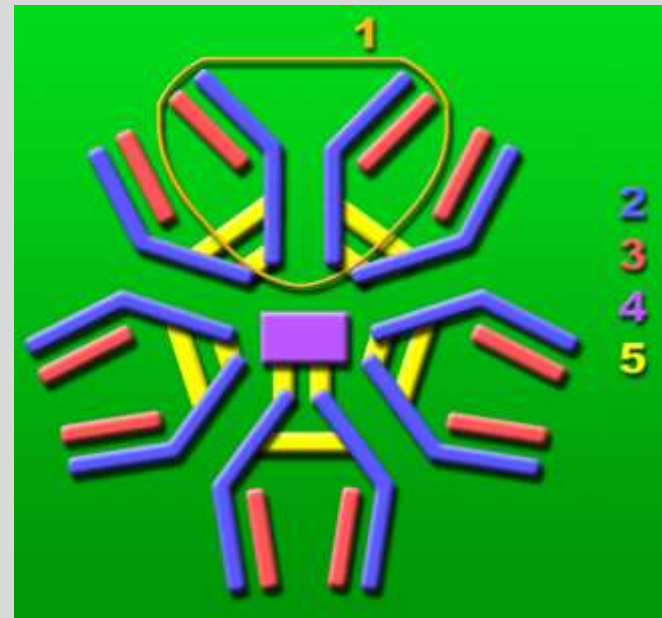
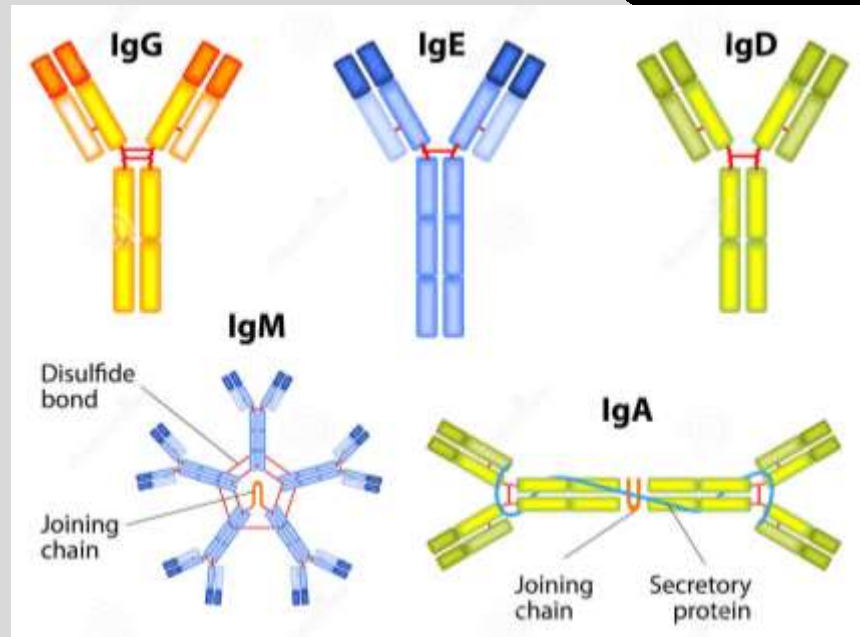
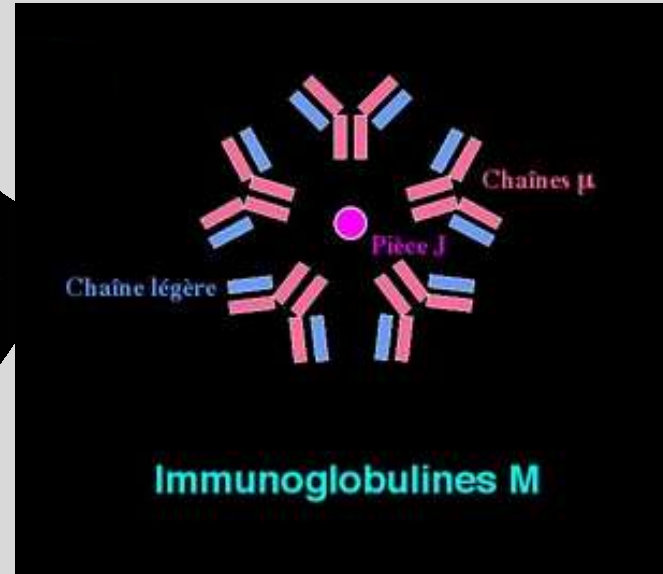
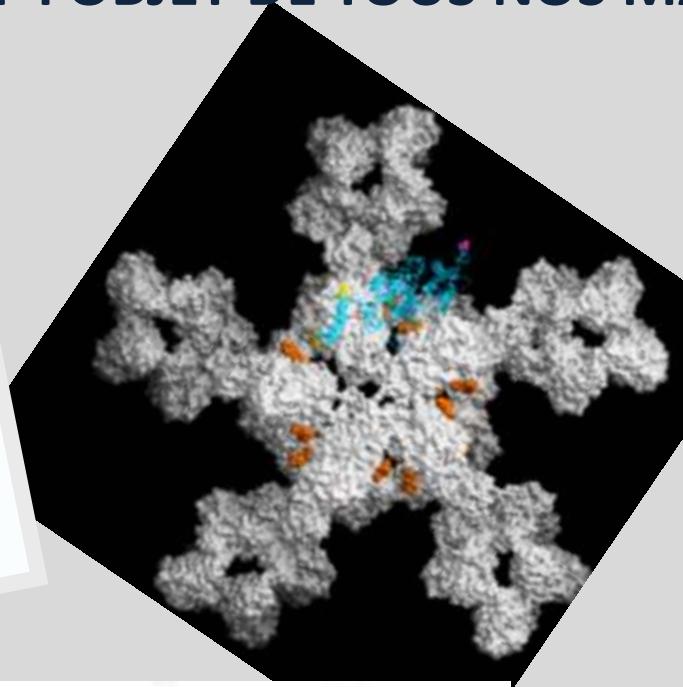
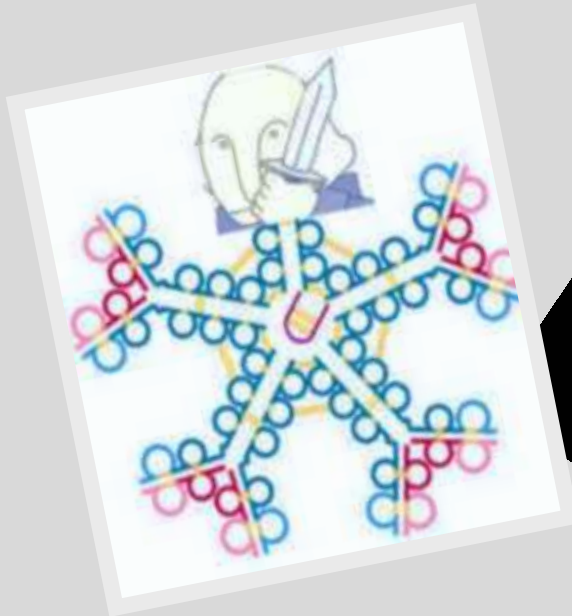


IMMUNOFIXATION DES PROTEINES SERIQUES

Immunoglobulines Caractéristiques des différentes classes

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
PM	150 000	900 000	160-400 000	170 000	190 000
Ch lourde	γ	μ	α	δ	ϵ
Ch légère	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ
Ss classes	γ 1-2-3-4	μ 1-2	α 1-2	-	-
Taux sérique (g/l)	8-12	0,5-2	1,5-4	0,03-0,4	0,0001
$\frac{1}{2}$ vie (jours)	21	5	7	3	2
Valence	2	10	2-4	2	2
Fixation complément	+	+	-	-	-
Caractères particuliers	Support principal des Ac	Support des immunisations initiales	Ig des liquides de sécrétion	Propres à la surface des cellules B	Réactions allergiques

IgM l'OBJET DE TOUS NOS MALHEURS



DOSAGE PONDERAL DES IMMUNOGLOBULINES



Le dosage des immunoglobulines IgG, IgA et IgM peut être utilisé pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales.

Cependant, cette technique ne fait pas de distinction entre des immunoglobulines monoclonales et polyclonales.

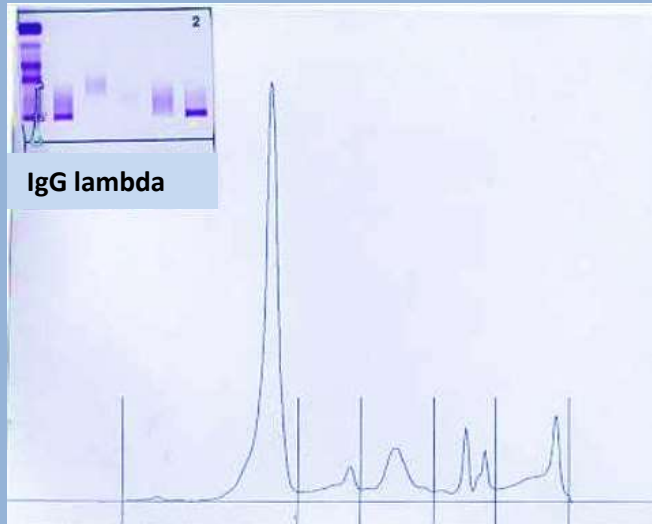
Ainsi, elle peut ne pas révéler des faibles immunoglobulines monoclonales. Les protéines monoclonales sont fréquemment surévaluées par ce dosage.

Ces dosages servent également à identifier une éventuelle déficience de la synthèse des Ig polyclonales.

Cette déficience est courante dans les cas de certaines gammopathies qui génèrent des problèmes infectieux.

la méthode la plus exacte de dosage d'une immunoglobuline monoclonale est représentée par la densitométrie du pic observée à l'électrophorèse

DOSAGE PONDERAL DES IMMUNOGLOBULINES

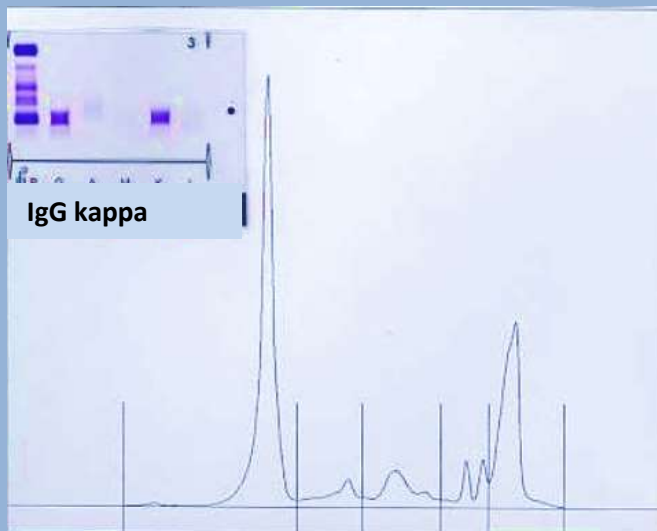


IgG lambda

ECART MAJEUR

Pic estimée sur courbe 6,4% - **4,3g/l**

Dosage pondéral (turbidimétrie) **10,5g/l**



IgG kappa

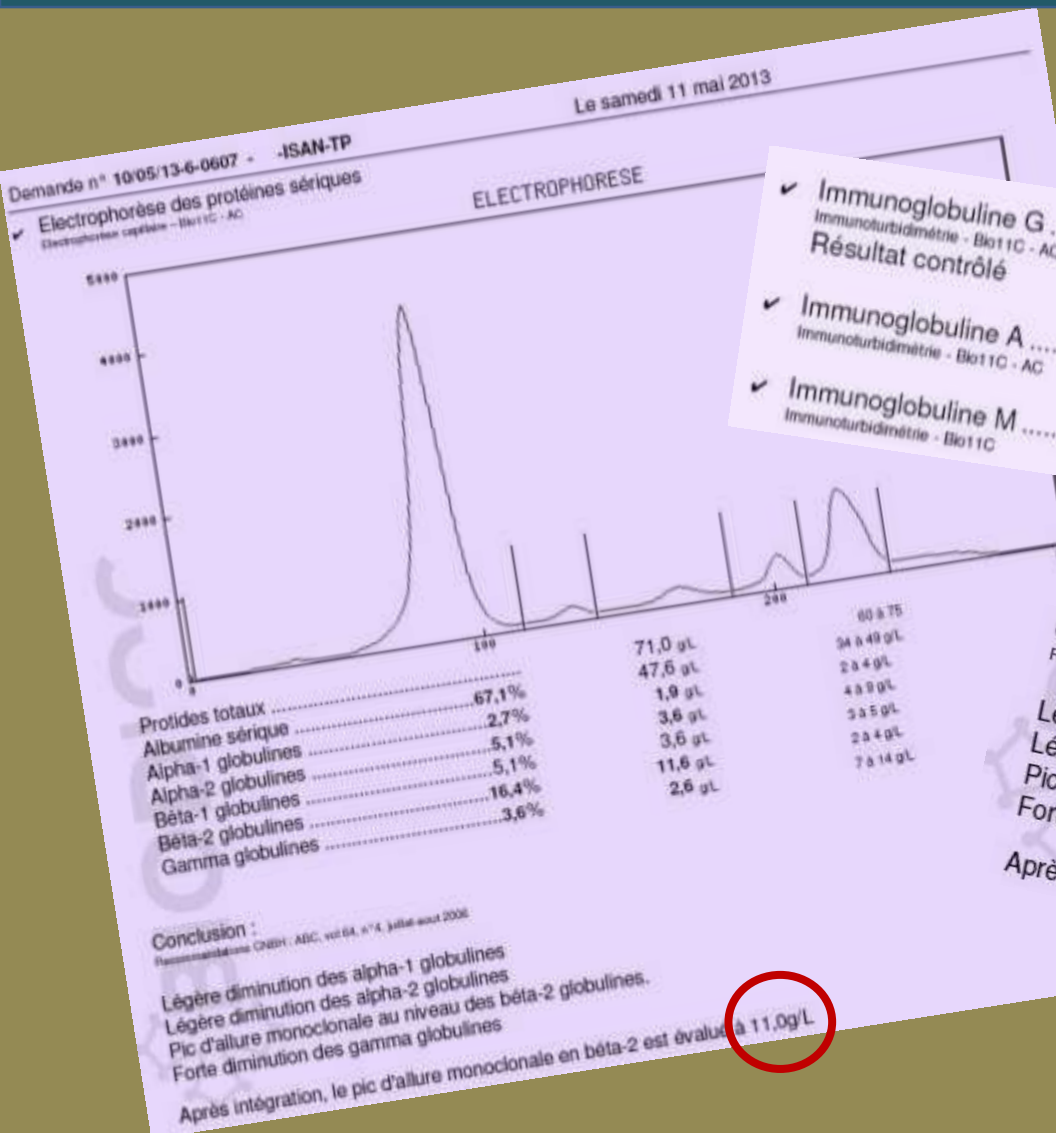
ECART MINEUR

Pic estimée sur courbe 23,6% - **20,2 g/l**

Dosage pondéral (turbidimétrie) **21,3g/l**

Exemple de discordance entre
EPP ET DOSAGE PONDERAL D'UNE IG

EPP versus DOSAGE PONDERAL



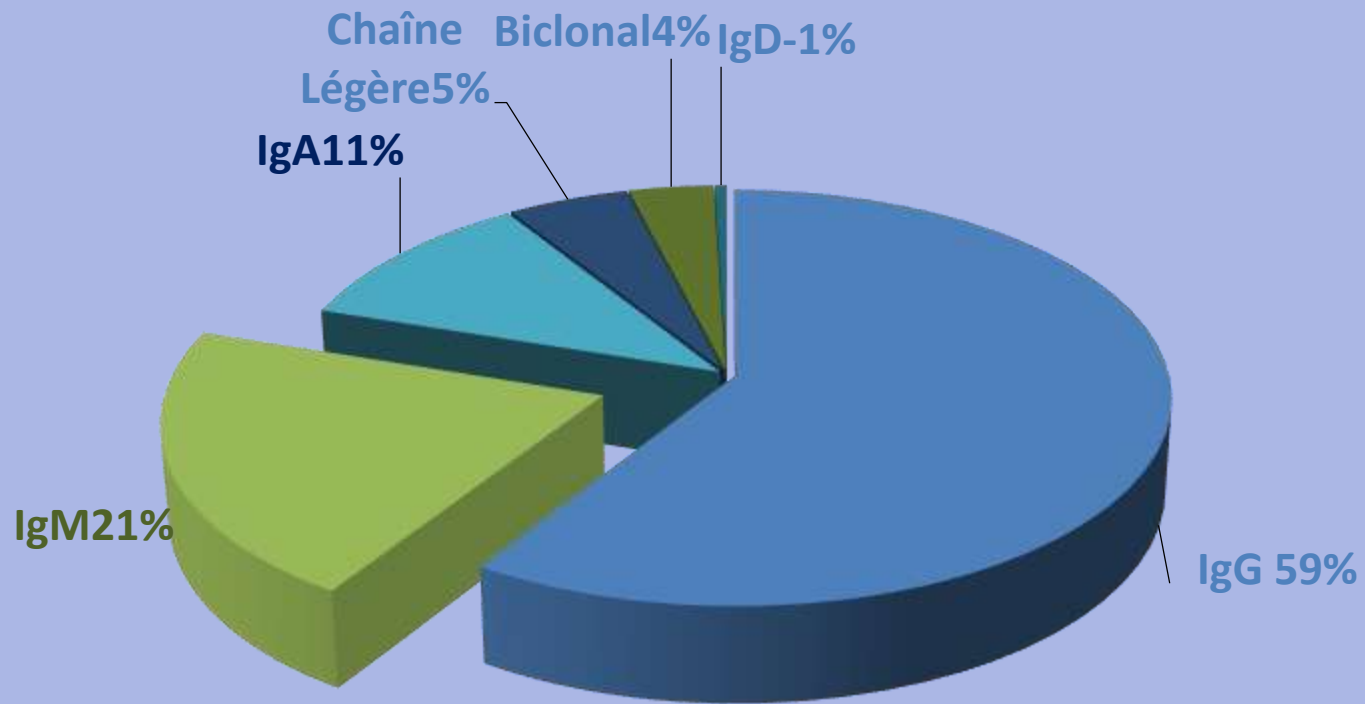
✓ Immunoglobuline G Immunoturbidimétrie - Blo11C - AC Résultat contrôlé	3,28 g/L	7 à 16
✓ Immunoglobuline A Immunoturbidimétrie - Blo11C - AC	0,58 g/L	0,7 à 4
✓ Immunoglobuline M Immunoturbidimétrie - Blo11C	17,16 g/L	0,4 à 2,3

Conclusion :

Recommandations CNBH : ABC, vol 64, n°4, juillet-août 2006

Légère diminution des alpha-1 globulines
Légère diminution des alpha-2 globulines
Pic d'allure monoclonale au niveau des bêta-2 globulines.
Forte diminution des gamma globulines

Après intégration, le pic d'allure monoclonale en bêta-2 est évalué à 11,0g/L



DISTRIBUTION DES PICS MONOCLONAUX



La découverte d'une **IgM** monoclonale constitue un aspect particulier de la découverte d'un pic monoclonal. Sa découverte doit entraîner une **orientation obligatoire** vers un **hématologue**, car le bilan étiologique ne peut se faire qu'en milieu spécialisé

Pourquoi en milieu spécialisé?

Afin de définir au plus vite le diagnostic et d'évaluer les suites à donner

Quelles sont les étiologies possibles de la présence d'un pic monoclonal à IgM?

- **MGUS à IgM (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)**
- **Maladie de Waldenström**
- **Lymphomes de la Zone Marginale avec composant monoclonal à IgM**
- **Leucémie Lymphoïde Chronique**
- **Lymphome du manteau**
- **Lymphome folliculaire**
- **Myélome multiple à IgM : 0,5%**
- **Maladie des agglutinines froides primitive idiopathique**
- **Gammopathies monoclonales à IgM secondaires**
 - **infection (MNI, CMV, HIV, hépatites,...)**
 - **maladie auto-immune (LED, PR, Sjögren, thyroïdites, PAN)**
 - **hépatopathies avec cirrhose, glomérulopathies, urticaire à IgM (Schnitzler)**
 - **maladie des chaînes lourdes,...**

Orientation diagnostique



Si la MW est d'un diagnostic spécialisé, le médecin généraliste doit, dès la découverte d'une **IgM MC** avancer l'orientation diagnostique

Ces examens se feront en première attention

Fonctionnel (interrogatoire)

Clinique (examen clinique)

Paraclinique (biologique et radiologique)



Quelques chiffres

La médiane d'âge est de 63 ans.
L'incidence de la MW est de 3,4 par million d'habitants chez l'homme et de 1,7 chez la femme.

Il représente 6% des syndromes lymphoprolifératifs B.

Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans.

L'existence d'un MW ou autre syndrome lymphoprolifératif chez les apparentés du 1^{er} degré est observé dans environ 20% des cas de MW

Orientation diagnostique



Signes fonctionnels - interrogatoire

**recherche des signes généraux
témoignant du retentissement de la
maladie sur l'ensemble de l'organisme**

**Anorexie
Asthénie
Amaigrissement
Fièvre**

**De nombreux patients présentent des
signes non spécifiques, le plus
fréquemment une asthénie.
La présence de signes d'évolutivité, tels
que sueurs nocturnes, fièvre ou fébricule
vespéral, amaigrissement supérieur à
10 % de poids du corps est rare**

Orientation diagnostique



Recherche de signes plus spécifiques de la MW

La connaissance de la physiopathologie de la MW permet de définir deux grandes entités des conséquences de la maladie

- Les signes liés à l'infiltration tumorale (1/3 des cas) - médullaire (le + souvent)
- Les signes liés à l'effet extrêmement délétères de l'IgM

Les 2 mécanismes peuvent coexister
L'examen clinique sera orienté vers ces manifestations

SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE



INFILTRATION DE LA MOELLE OSSEUSE

L'anémie, intensité modérée ou sévère, avec son cortège de signes

- La pâleur
- Les manifestations fonctionnelles anoxiques:
 - Asthénie
 - Dyspnée d'effort puis de repos
 - Vertiges, troubles visuels, acouphènes
 - Céphalées
 - Tachycardie
 - Souffle cardiaque anorganique

A noter que cette anémie peut être liée non seulement à une insuffisance médullaire mais par un phénomène d'hémodilution en cas d'IgM ++ et par hyperviscosité diminuant l'érythropoïétine

SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE

INFILTRATION DE LA MOELLE OSSEUSE

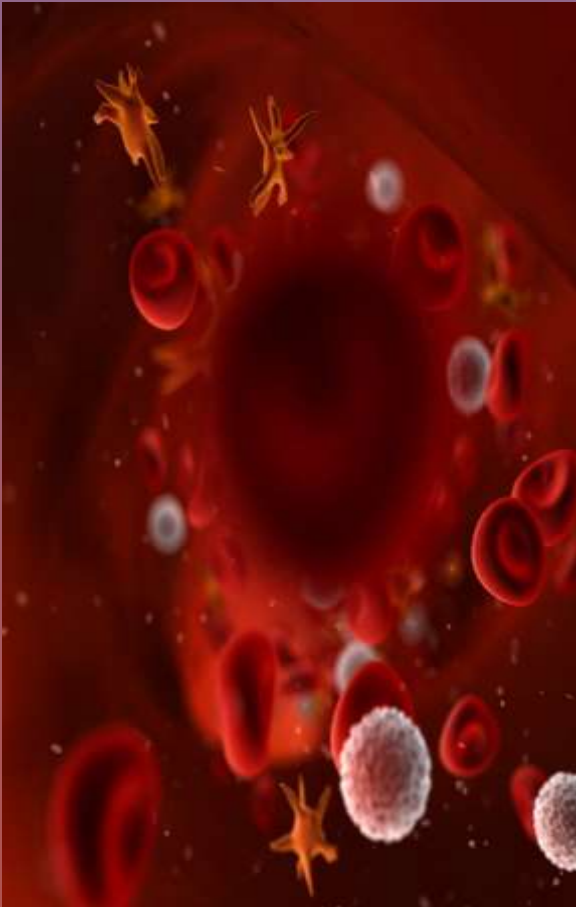
La **thrombopénie** (20% des cas) baisse des plaquettes le plus souvent par insuffisance médullaire

Signes hémorragiques

- Purpura (plaquettes < 50 G/L)
- Hémorragies graves (plaquettes < 20 G/L)
- Hémorragies extériorisées : hématomèse, méléna, rectorragie, hémoptysie, métrorragie
- Hémorragie cérébro-méningée

Connaître signe d'alerte

- Purpura ecchymotique et extensif
- Bulles hémorragiques intra-buccales
- Gingivorragies spontanées



SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE

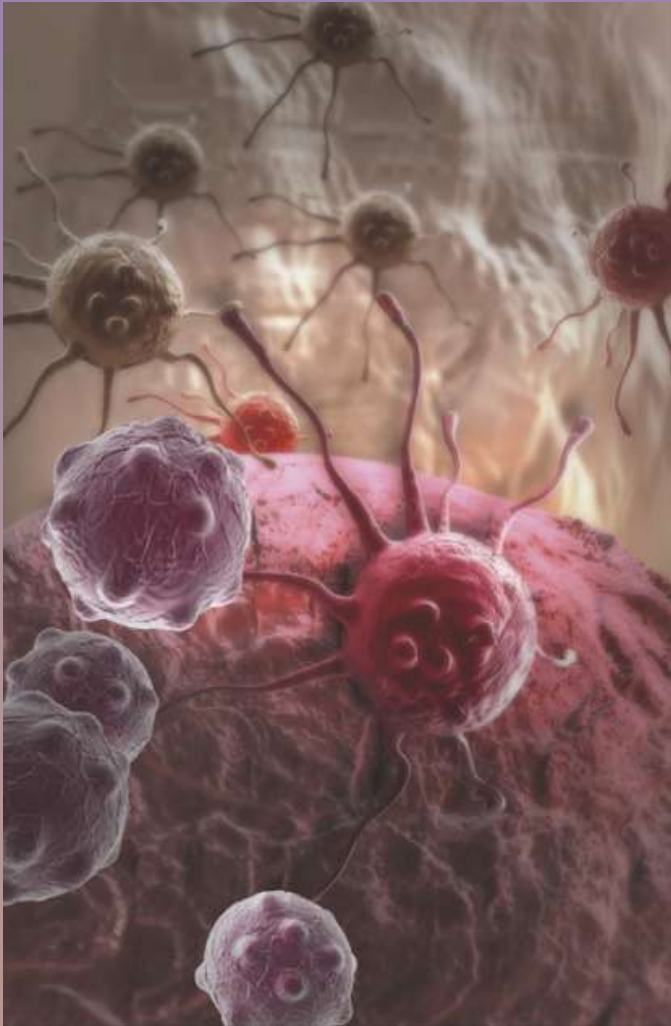
INFILTRATION DE LA MOELLE OSSEUSE

Neutropénie

taux bas de polynucléaires neutrophiles dans le sang

Une neutropénie importante est un terrain à risque pour des infections. Le diagnostic de neutropénie est porté devant un chiffre de polynucléaires neutrophiles (PN) inférieur à $1700/\text{mm}^3$. L'*agranulocytose* est une baisse majeure (sous 500)

La **pancytopénie** est plus rare, elle correspond à la baisse des 3 lignées



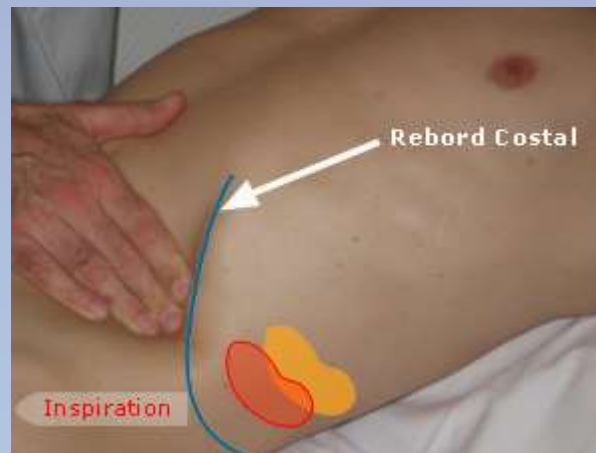
SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE



INFILTRATION VISCERALE

Hépatique par infiltration lymphocytaire, se traduisant par une hépatomégalie (20%), mais l'atteinte hépatique n'est pas symptomatique et n'intervient pas dans le traitement

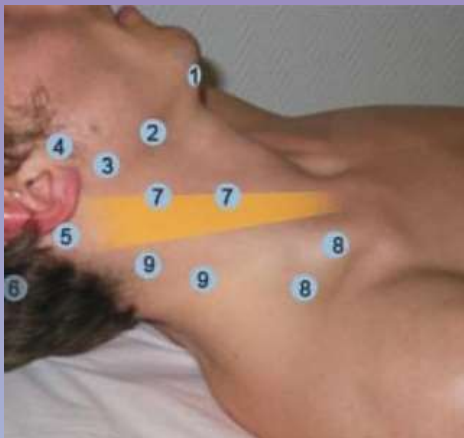
Splénique se traduisant par une splénomégalie (15%)



SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE

INFILTRATION GANGLIONNAIRE

Chaîne ganglionnaire (adénopathie) (15 à 20%),
L'infiltration des ganglions lymphatiques peut n'avoir que de faibles conséquences (à part la gêne esthétique), ou avoir pour conséquence un accroissement de volume des ganglions qui provoque une obstruction des intestins, des vaisseaux sanguins ou des voies aériennes



- 1 : Sous-mentonnier.
- 2 : Sous-maxillaire.
- 3 : Parotidien.
- 4 : Pré-tragien.
- 5 : Rétro-auriculaire ou mastoïdien.
- 6 : Occipital.
- 7 : Cervical antérieur (jugulo-carotidien).
- 8 : Sus-calviculaire.
- 9 : Cervical postérieur (spinal).

- 1 : Central.
- 2 : Latéral.
- 3 : Pectoral.
- 4 : Sous-claviculaire.
- 5 : Sous-scapulaire.

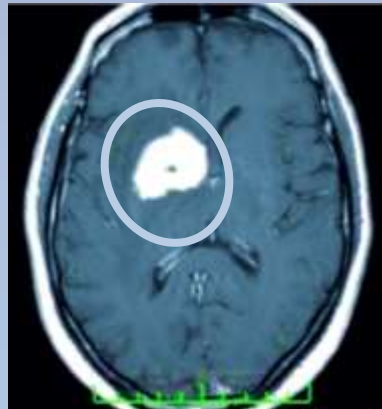
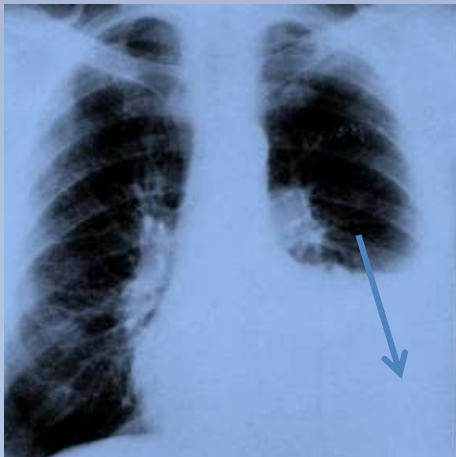


SIGNES LIÉS À L'INFILTRATION TUMORALE

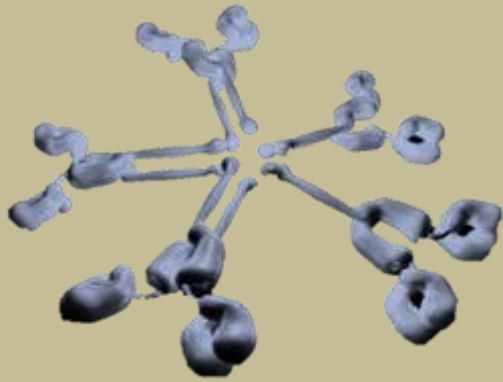
AUTRES LOCALISATIONS

plus rares (5%)

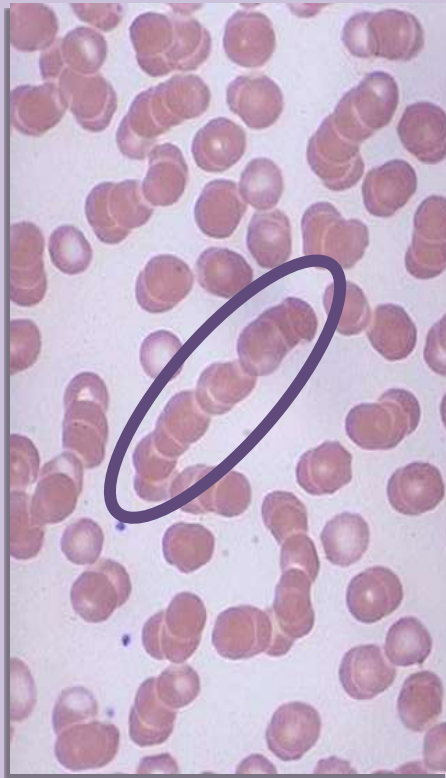
- localisations **pleuropulmonaires**
(nodules pulmonaires et infiltrats pleuraux)
- infiltrats **digestifs** (estomac, grêle, colon, rectum,...)
- infiltrats **rénaux**
- atteintes **oculaires**
- atteintes **ostéolytiques**.
- atteintes du système nerveux rare
(*syndrome de Bing-Neel*)



IgM



SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM



hématies en rouleau

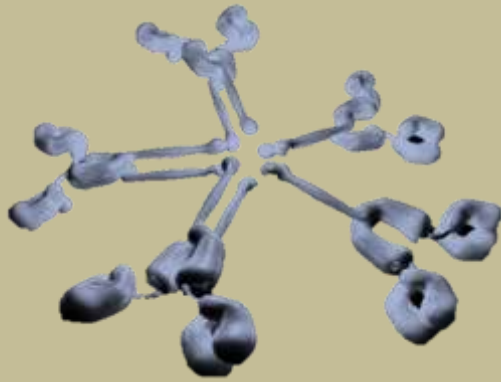
L'IgM est la plus volumineuse immunoglobuline, sa structure chimique explique son effet délétère quand elle est en abondance

Elle peut fixer des molécules d'eau en augmentant la pression osmotique, la résistance au flux du sang et diminuant la circulation du sang dans la microcirculation

L'IgM peut interagir avec les globules rouges en augmentant la viscosité et diminuant leur déformabilité

Les GR sont chargés électriquement, ils ne se touchent pas. Les IGM +++ se fixent sur les hématies et entraînent une fixation des GR, (hématies en rouleau)

IgM



SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM

SIGNES D'HYPERVISCOSITÉ

(15%) (rarement sous 30g/l)

S. neurologiques avec céphalées, troubles du comportement, somnolence, troubles de la vigilance (pouvant aller jusqu'au coma) ;

S. ORL avec vertiges, hypoacousie, saignement du nez, gingivorragie

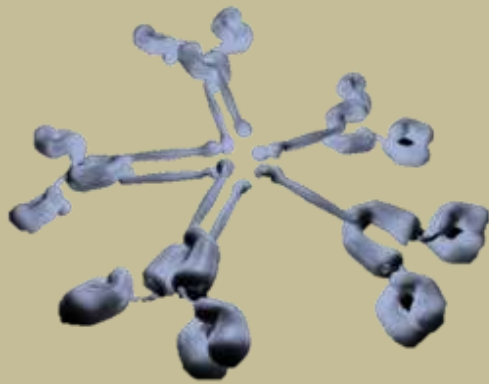
S. ophtalmologiques avec baisse de l'acuité visuelle, phosphène ;

S. cardiovasculaires

- ischémie cardiaque (majoration lésion préexistence)
- thromboses artérielles ou veineuses
- défaillance cardiaque (expansion du volume plasmatique)



IgM



SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM



CRYOGLOBULINÉMIE

l'IgM peut précipiter au froid, avec une **cryoglobulinémie de type 1** (20%).

Cependant 5 % seulement des patients sont symptomatiques à l'exposition au froid

- Par ischémie

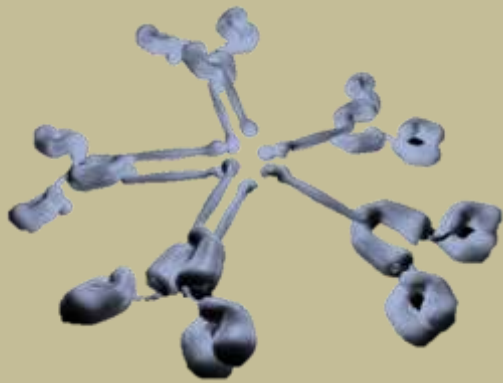
- syndrome de Raynaud,
- ulcères cutanés
- nécrose distale
- occlusions artérielles viscérales rares
- arthralgies

- Par vascularite (rare, mais décrit)

- purpura vasculaire
- néphropathie glomérulaire



IgM



SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM

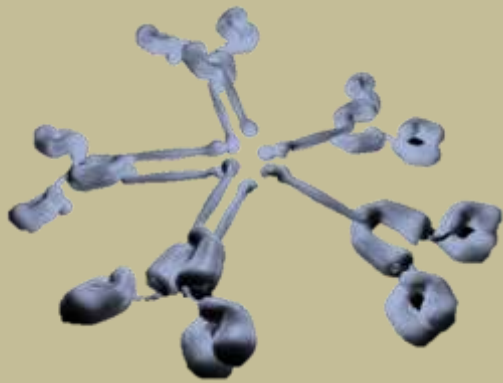
INTER-ACTION PROTÉINES-PROTÉINES



- avec les facteurs de la coagulation (II, VIII, Willebrand)
- avec les plaquettes
responsable de syndrome hémorragique avec allongement du temps de saignement



IgM



SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM

AMYLOSE

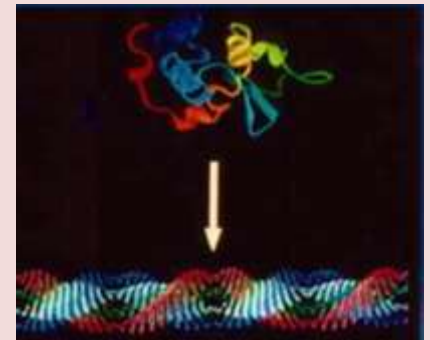
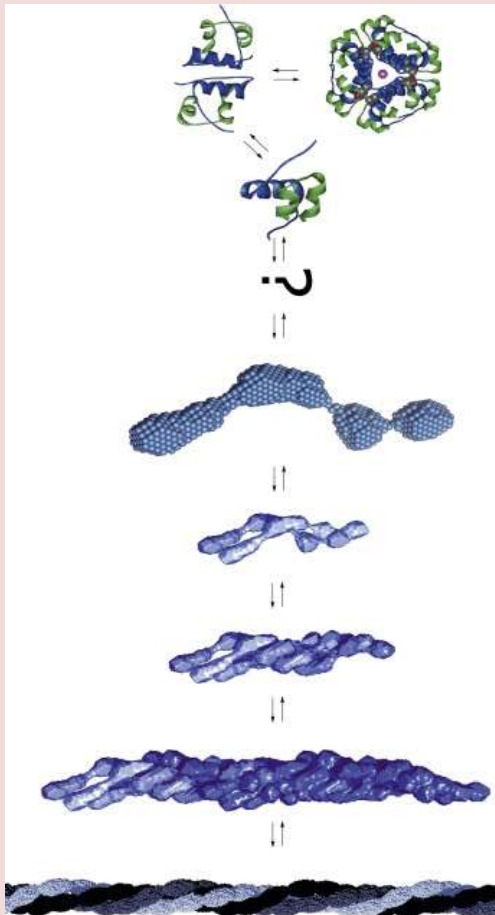
Les chaînes légères anormales (chaînes lourdes rarement) produites par le clone de cellules lymphoplasmocytaires à l'origine de la MW (et de la MGUS-IgM) peuvent former avec d'autres structures biochimiques une substance (dite amyloïdienne) sous forme de fibrilles.

Ces fibrilles peuvent se déposer dans différents organes.

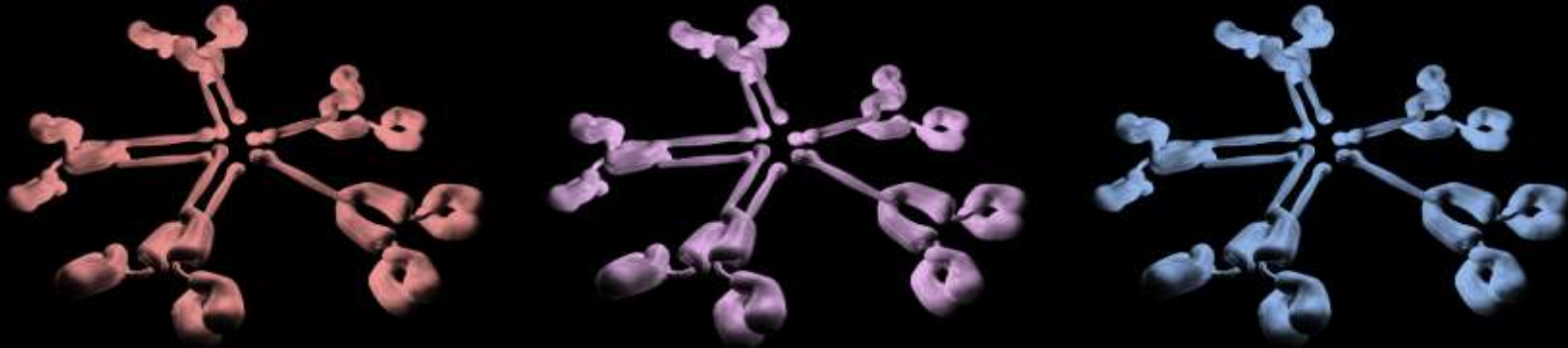
C'est l'**AMYLOSE**

Ici il s'agit d'une **AMYLOSE PRIMITIVE** dite **AMYLOSE AL** (L car chaîne légère)

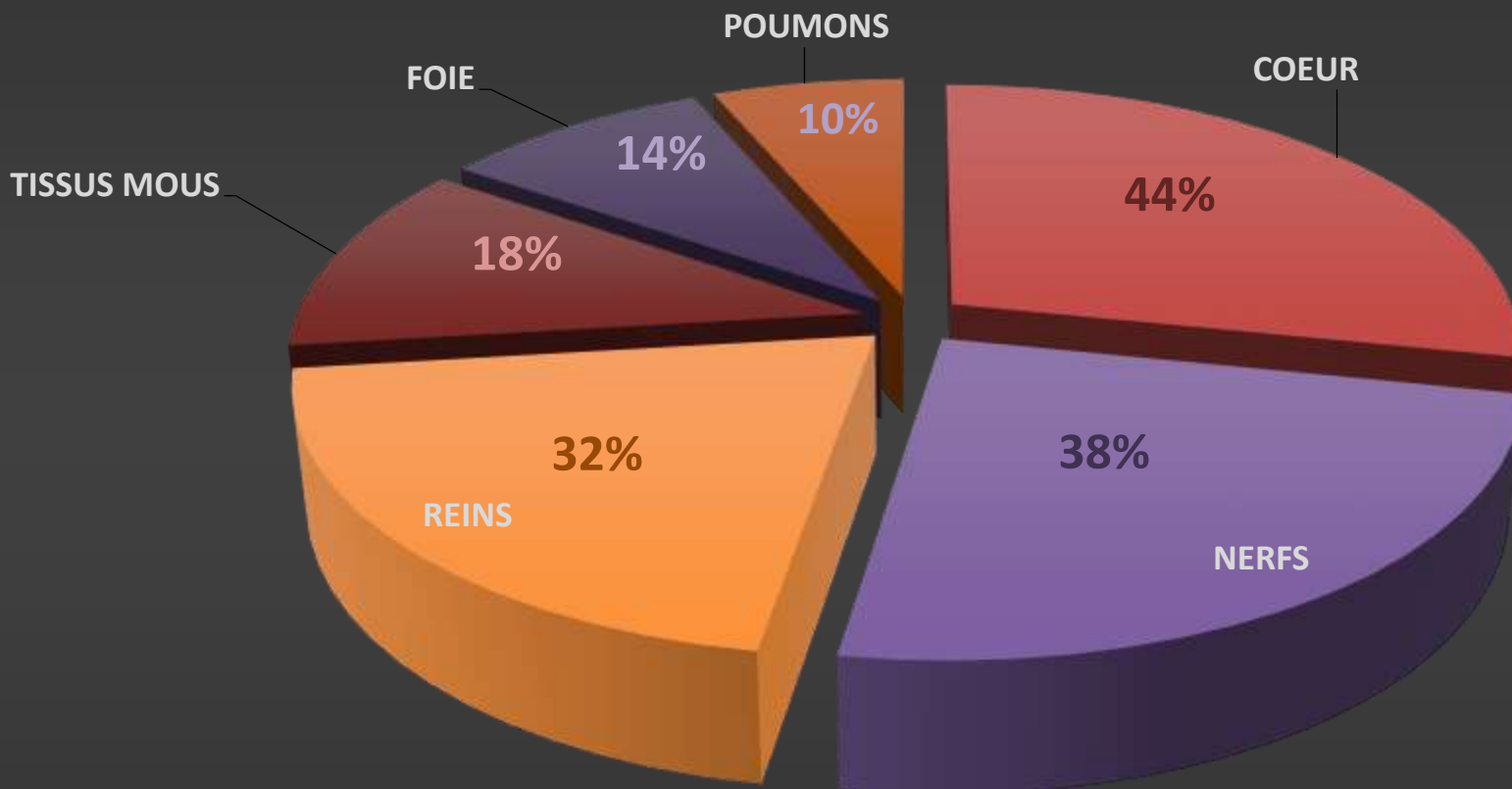
L'amylose peut s'accompagner d'une gammopathie à IgM (2%) avec 21% de MW. Le plus souvent chaîne Lambda



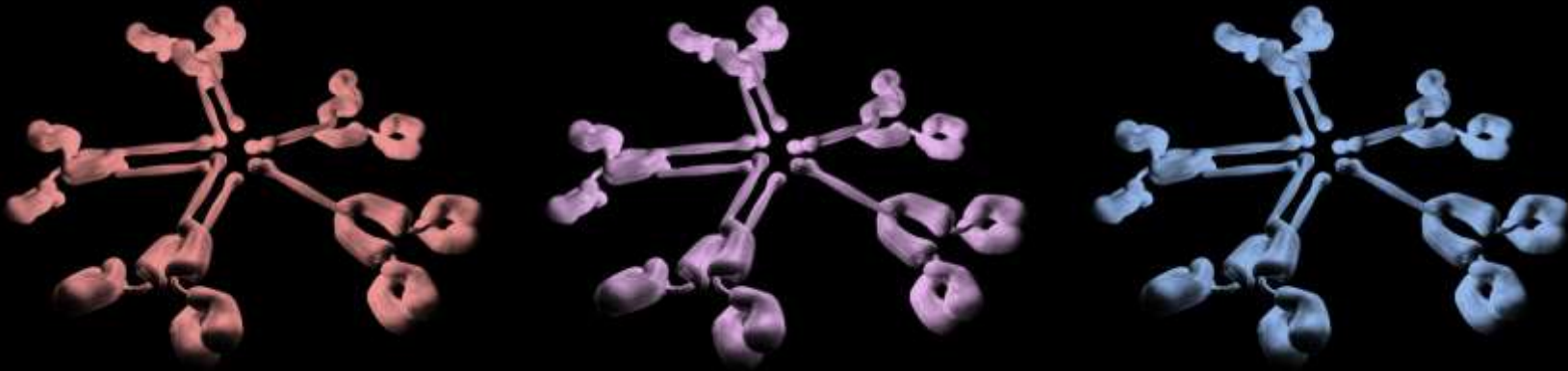
Ig
M



AMYLOSE AL / FREQUENCE DES DEPÔTS



**Ig
M**



AMYLOSE AL MANIFESTATIONS DES DEPÔTS

POUMONS

Purpura ecchymotique orbitaire
Macroglossie 10%
Peau
Ganglions

FOIE

TISSUS MOUS

REINS

Dépôts glomérulaires
avec syndrome néphrotique

COEUR

Cardiomyopathie restrictive / insuffisance
cardiaque
Troubles du rythme
Formation de thrombus auriculaire

SYSTEME NERVEUX
PERIPHERIQUE

Neuropathie autonome et sensorielle
Syndrome du canal carpien
Hypotension orthostatique
Anomalie du transit gastro-intestinal

Systemic AL amyloidosis

A Macroglossia with lateral scalloping of the tongue

B Bilateral periorbital purpura

C Pseudo athletic appearance secondary to diffuse muscular infiltration

D Voluminous hepatomegaly due to primary hepatic amyloidosis

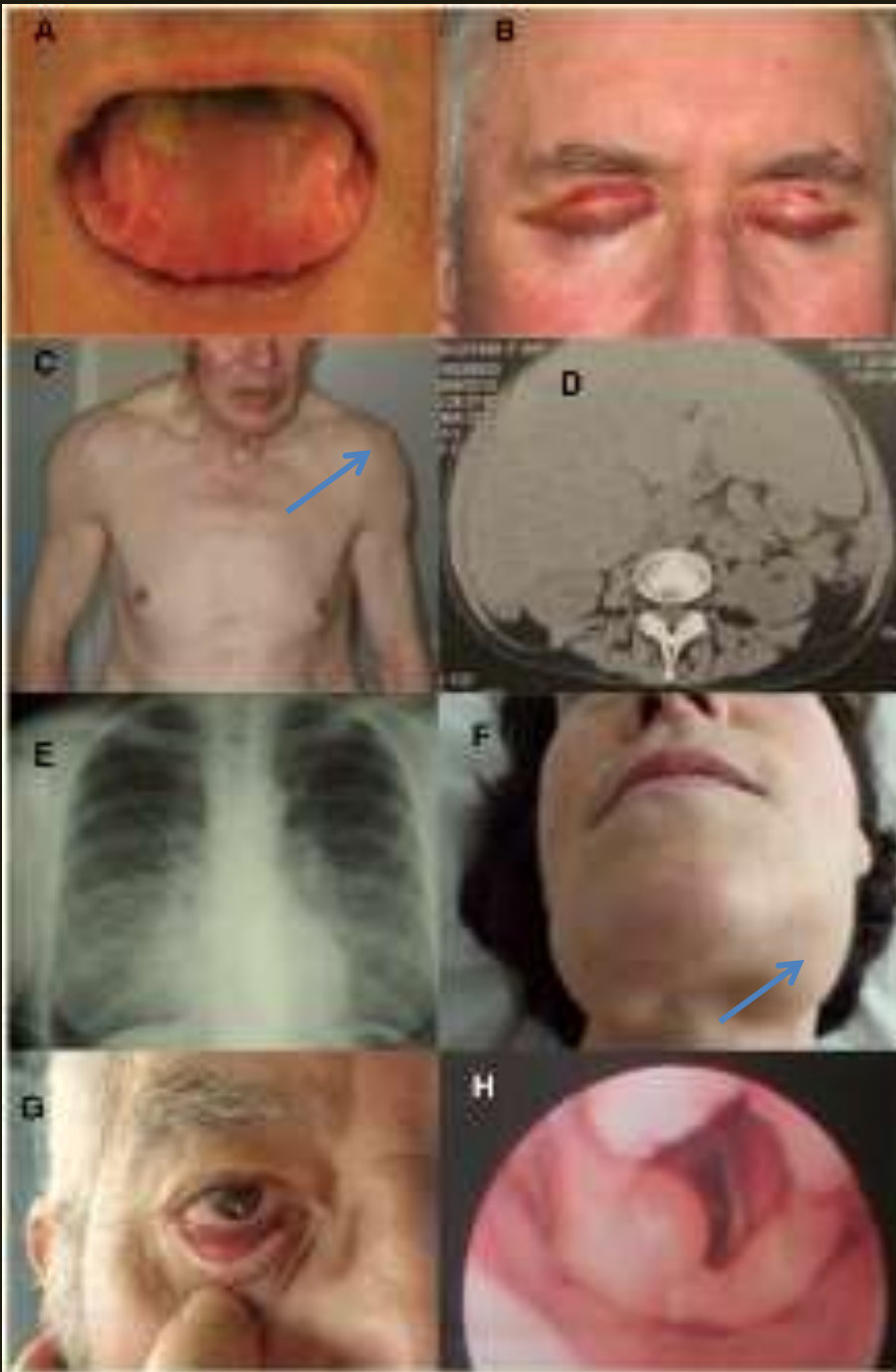
E Diffuse bilateral interstitial lung disease

F Submandibular gland enlargement

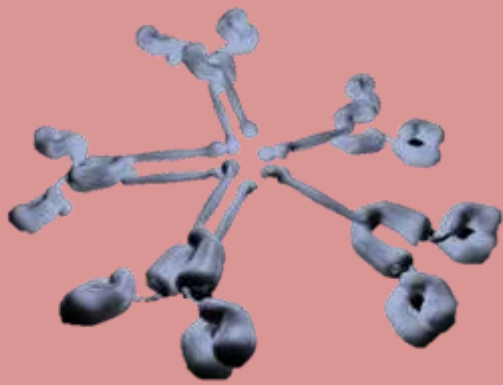
G Nodular conjunctival amyloidosis

H Laryngeal supraglottic amyloid lump.

*Desport et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012
7:54 doi:10.1186/1750-1172-7-54*



IgM



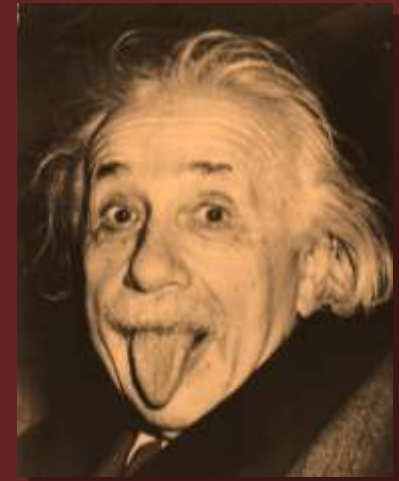
SIGNES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM



Purpura périorbitaire – Amylose AL



Dépôt amyloïde sous-orbitaire – Amylose AL



Macroglossie



SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM

Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHAI)

10 à 20% des MW (au diagnostic ou lors évolution) plutôt d'installation lente avec une anémie marquée avec des signes d'hémolyse (pâleur, urines orangées, ictère des muqueuses, splénomégalie...)

AHAI liées à AC chauds de type IgG
(comme LLC) dépendant de la stimulation des Cellules T par les Cellules tumorales délétères sur le GR





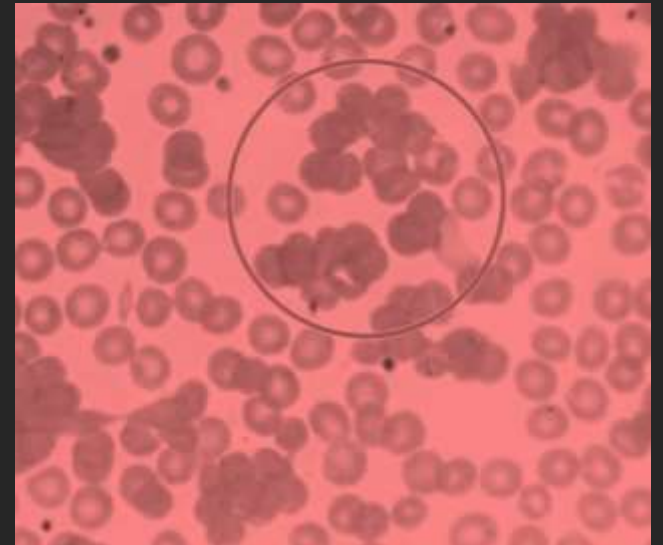
SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM

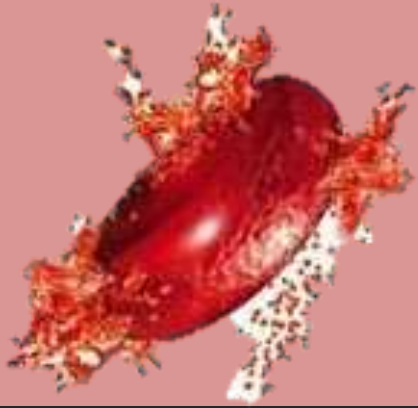
Maladie des Agglutines Froides

(10% des MW)

Hémolyse chronique (T° sous 37°)

Il existe la formation d'un complexe unissant l' igM (K) et le « complément » qui s'attache au GR à basse température. Cela provoque une agglutination des GR qui peuvent réduire la circulation sanguine aux extrémités. Etant donné que les GR sont altérés par le complément, le foie peut les éliminer (hémolyse extra-vasculaire)





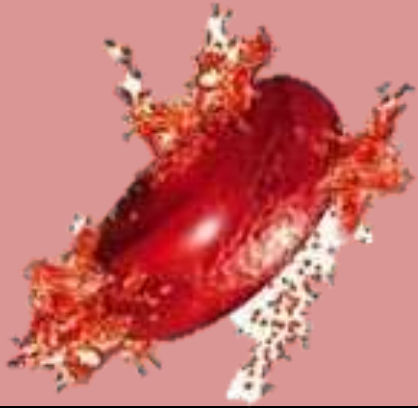
SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM

Maladie des Agglutines Froides

Dans les cas extrêmes le GR va éclater dans les vaisseaux sanguins (hémolyse **intra vasculaire**). Les manifestations cliniques outre les s. d'anémie sont les manifestations cutanées due au froid avec **acrocyanose**, doigt, orteils, oreilles, nez), **phénomène de Raynaud**.

Possible urticaire au froid, livedo réticulaire.
Très rarement une nécrose distale.
(souvent associées à une cryoglobuline)





SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



Livedo réticulaire et agglutinines froides



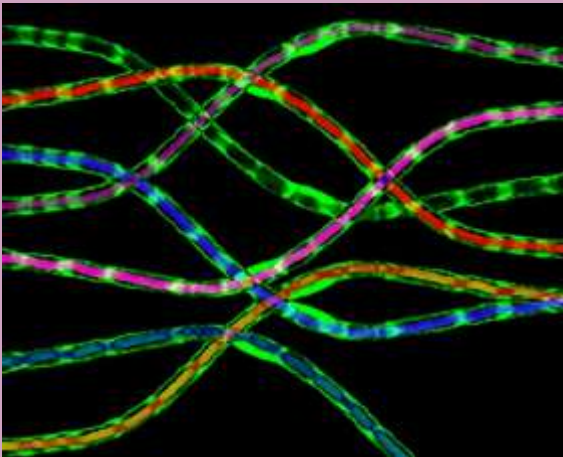
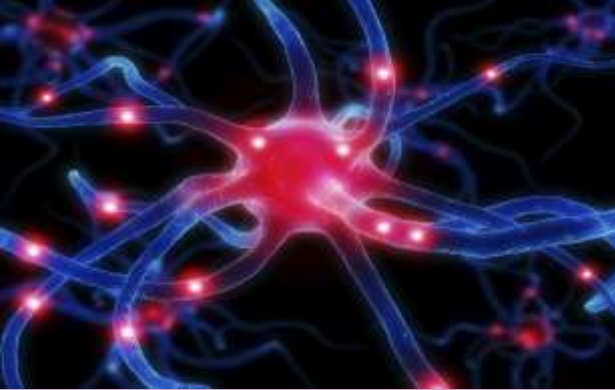
SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



**Acrocyanose, nécrose
et agglutinines froides**



SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



Les neuropathies

(24%) des MW

Le plus souvent une

**POLYNEUROPATHIE CHRONIQUE
SYMÉTRIQUE ET DÉMYÉLINISANTE**

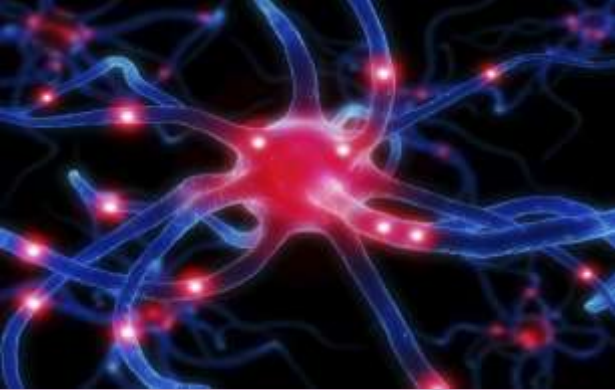
avec anticorps anti-*myelin associated glycoprotein* (**anti-MAG**)



Des biopsies nerveuses réalisées chez ces patients montrent la **co-localisation** de dépôts d'IgM et d'anticorps anti-MAG.

Il existe d'autres activités anticorps, telles que **anti-GM1** dans les **neuropathies motrices** avec bloc de conduction et anti-gangliosides (**syndrome de CANOMAD**)

SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



Les neuropathies

Biopsie chez un patient avec une neuropathie anti-MAG démontrant un dépôt d'IgM sur une fibre myélinisée

Microscopie avec coloration des **neurofilaments** (rouge) et de la **MAG** (vert). Alors qu'une fibre non myélinisée (rouge) ne montre pas de dépôt, la grosse fibre myélinisée montre un **manchon d'IgM** (bleu) à sa surface, correspondant à un dépôt important d'anticorps anti-MAG.

Source : Beat Erne, Andreas Steck et Nicole Schaeren-Wiemers. Laboratoire de neurobiologie, Service de neurologie, Universitätsspital Basel.

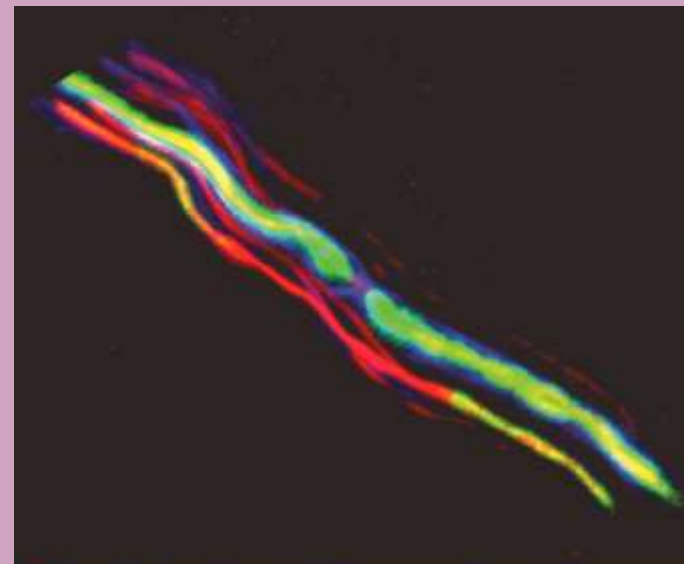
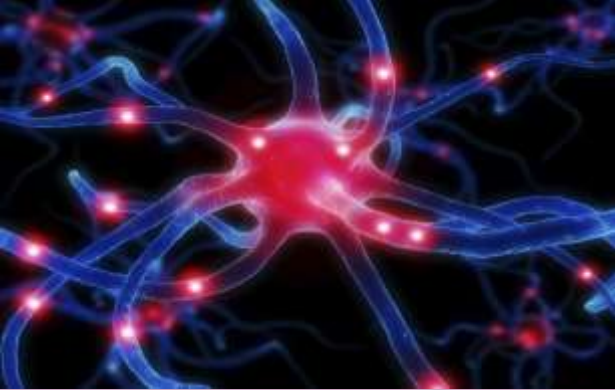


Figure 1. Biopsie cutanée chez un patient avec une neuropathie anti-MAG démontrant un dépôt d'IgM sur une fibre myélinisée

MAG : myelin-associated glycoprotein ; IgM : immunoglobine M.
Microscopie confocale avec coloration des neurofilaments (rouge) et de la MAG (vert). Alors qu'une fibre non myélinisée (rouge) ne montre pas de dépôt, la grosse fibre myélinisée montre un manchon d'IgM (bleu) à sa surface, correspondant à un dépôt important d'anticorps anti-MAG.
Source : Beat Erne, Andreas Steck et Nicole Schaeren-Wiemers. Laboratoire de neurobiologie, Service de neurologie, Universitätsspital Basel.



SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM

Les neuropathies

Le syndrome CANOMAD est l'acronyme de **Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies**, et comporte une PNP sensitive ataxiante chronique avec des troubles oculomoteurs.

Il est associé à la mise en évidence d'anticorps **anti-gangliosides** de type IgM surtout de type kappa.

On note parfois une activité **d'agglutinines froides**.

Le tableau clinique est comporte une **ophtalmoparésie**, aréflexie et ataxie, mais d'évolution chronique.

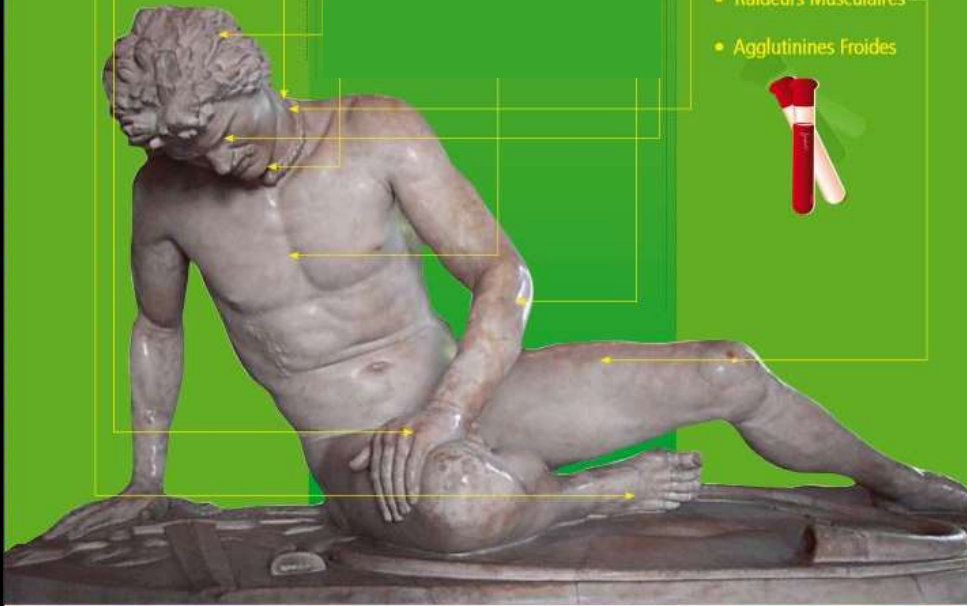


NEUROPATHIES ATAXIANTES

POLYRADICULONEVRITES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

NEUROPATHIE SENSITIVE ATAXIANTE CHRONIQUE

- Dysphagie
- Troubles Sensitifs



Auto anticorps

IgM anti-gangliosides
GD1b, GD3

SYNDROME DU CANOMAD

- Ophthalmoplégie
- Dysphagie
- Raideurs Musculaires
- Agglutinines Froides



Auto anticorps

IgM anti-gangliosides
GD1b, GD3, GQ1b

ATTEINTE SENSITIVE

Sujets âgés > 60 ans

- Neuropathie démyélinisante symétrique et distale (DADS)
- Galop Syndrome (Gait disorder, Auto-anticorps, Late-age onset, Polyneuropathies)

- Tremblements
- Ataxie
- Troubles Sensitifs

Auto-anticorps

IgM anti-myéline (MAG/SGPG)
IgM anti-sulfatides
IgM anti-TS-héparine-sulfate

Absence de réponse thérapeutique

Auto-anticorps

IgM anti-SGPG
IgM anti-sulfatides

Absence de réponse thérapeutique

ATTEINTE MOTRICE

Sujets âge moyen (30-50 ans)

- Neuropathies motrices multifocales (NMM)

- Faiblesse Musculaire Asymétrique distale > proximale
- Crampes Musculaires, fasciculations
- Abolition des ROT
- Blocs de Conduction des Nerfs Moteurs

Auto-anticorps

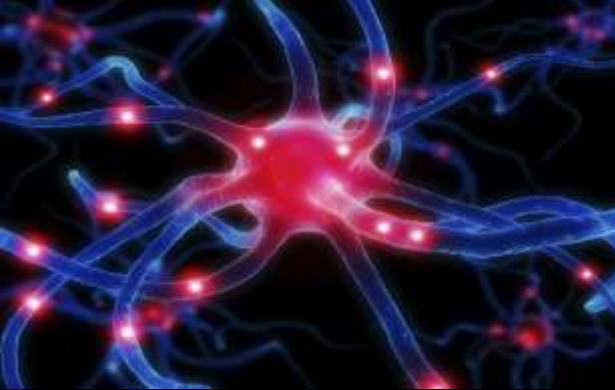
IgM anti-gangliosides
GM1 et GD1b

Réponse thérapeutique aux Immunosuppresseurs et Immunoglobulines IV

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS SANS ANTICORPS DÉTECTÉS

Polyradiculopathies chroniques inflammatoires / Polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques

SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



**50% des neuropathies
liées à l'IgM
24% chez MW**

distale symétrique
releveur des pieds
tremblements



DEFICIT MOTEUR

distale symétrique type
brulure, compression
en étaux



ATAXIE

Hypoesthésie distale
symétrique des membres
inférieurs +/- supérieurs



DOULEURS



PARESTHESIE

**EMG
démýélinisation**

SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



REIN

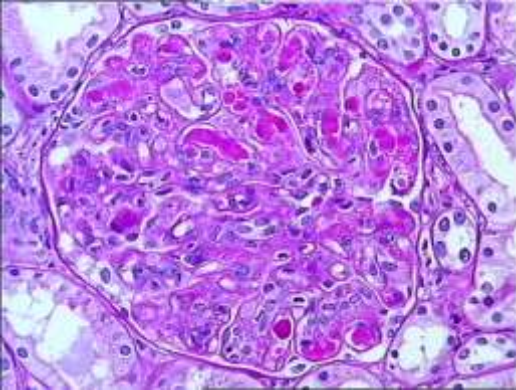
L'IgM monoclonale peut aussi avoir une action anti-membrane basale glomérulaire à l'origine de glomérulonéphrites

SYNDROME DE SCHNITZLER

maladie rare (sous-diagnostiquée) de l'adulte caractérisée par un **urticaire chronique**, des fièvres éruptives récurrentes, des douleurs osseuses et/ou articulaires, des adénopathies, une IgM monoclonale, une leucocytose et une réponse inflammatoire

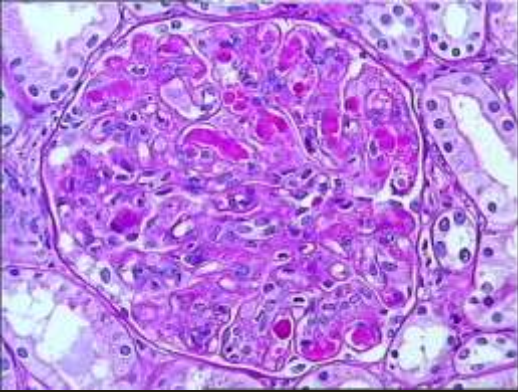


SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



- **CRYOGLOBULINÉMIE DE TYPE II** est constatée chez 20% des patients MW, mais peu de patients sont symptomatiques. L'IgM monoclonale a ici une activité anticorps contre des IgG polyclonales avec **facteur rhumatoïde**. Présence de **VHC** (hépatite C souvent). Les signes sont les mêmes que la cryo de type I (fatigue, arthralgies, manifestations cutanées (*purpura, ulcères, nécrose etc.*) - manifestations rénales - neuropathie
- **OCULAIRE** par rétinopathie
- **PEAU**
 - maladie auto-immune anti-épiderme
 - pemphigus

SIGNES LIÉS À L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE L'IGM



Macroglobulinosis cutis



Arch Dermatol. 2010;146(2):165-169. doi:10.1001/archdermatol.2009.359



pemphigus



TABLEAU 3. — Principales manifestations viscérales lors de la maladie de Waldenström (les manifestations indiquées en gras sont plus fréquentes)

Organes	Infiltration tumorale	lié à l'IgM circulante	Dépôt tissulaire d'IgM ou de chaîne légère	Activité auto anticorps	Autres	Amylose
Poumon	Infiltrat Ep pleural Nodule					nodules
Tube digestif	Infiltration de la lamina propria		lymphangiectasie : par accumulation d'IgM			+
Rein	Infiltration de l'interstitium Masse périrénale	*cryoglobuline : Glomérulonéphrite membranoproliférative avec dépôts microtubulaires * glomérulopathie par thrombi intra-capillaires d'IgM * Nécrose tubulaire aiguë par hyperviscosité	Glomérulopathie par dépôt granuleux de chaînes d'immunoglobuline (type Randall)	Sd de Goodpasture	Néphropathie par dépôts en cristaux (CAST nephropathy) Autres glomérulopathies	Glomérulopathie par dépôts fibrillaires
Œil et annexes	Tumeur lacrymale, conjonctivale	Exsudat, hémorragies rétinienne		Rétinopathie		
Système Nerveux périphérique	Infiltrat de cellules malignes	Cryoglobulinémie (neuropathie sensitivo-motrices distales douloureuses)			Activité Anti glycoconjugués:	Neuropathie sensitive, canal carpien, dysautonomie
peau	Macule, papule, erythème Nodules	<u>Hyperviscosité</u> Purpura acral, œdème, hémorragies muqueuses Cryoglobulinémie	Papules de surcharge	Pemphigus. Maladie auto-immune anti-épiderme	Sd de Schnitzler (urticair, douleurs osseuses, signes généraux) Xanthomes disséminés.	Dépôts amyloïdes
Autre	Arthrite par infiltration articulaire et périarticulaire				Bing Neel syndrome (infiltration tumorale du SNC favorisée par hyperviscosité)	



Explorations biologiques systématiques

Electrophorèse des protides, Immunofixation, dosage pondéral des Ig

NFS + réticulocytes

En cas de suspicion de **cryoglobulinémie** (voir systématique?), transport à 37° (sous-estimation du pic d'IgM)

Marqueurs d'hémolyse : Haptoglobine, Bilirubine, T/C, LDH

Fonction rénale : créatininémie, protéinuries des 24H

Fonction hépatique : ASAT, ALAT, GGT, Ph. Alc, TP

Calcémie

Beta2 microglobuline, Albuminémie (intérêt pronostic)

Protéines de Bence Jones chaînes légères libres (CLL) monoclonales d'Ig Kappa (κ) ou Lambda (λ), sang et/ou urines (protéinurie de Bence Jones) pas en routine – intéressant dans les MGUS/ Amylose AL





Explorations biologiques systématiques

EXAMENS SELON SIGNES D'ORIENTATION

LIÉS À L'INFILTRATION TUMORAL ET L'ACTIVITÉ AUTO-ANTICORPS DE IGM

Si anémie :

AHA1 : recherche d'**agglutinines froides**, test de **Coombs**,
Carence en Fer : **ferritinémie +/- bilan martial complet**

LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IGM

Si **Cryoglobulinémie** (hyperviscosité + IgM peu élevé)

Test au froid, sérologie hépatite C, facteur Rhumatoïde

Interaction **Protéine-Protéine**

Bilan d'hémostase (avec facteur de Willebrandt)

Si hyperviscosité ou pic monoclonal important (protidémie > 100 g/L ou pic > 30 g/L)

FOND D'OEIL +++: signes d'hyperviscosité

(hémorragies, courant granuleux...)

Systématique si le pic > 30 g/L



FOND D'OEIL: signes d'hyperviscosité
(hémorragies, courant granuleux...)
Systématique si le pic > 30 g/L

Pas de rétinopathie

Veines dilatées

**Hémorragies
rétiniennes
périphériques**

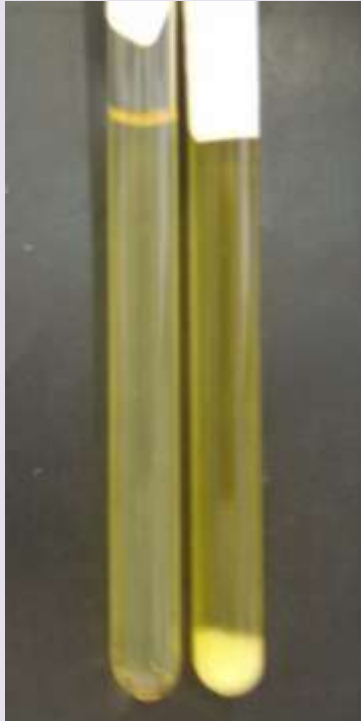
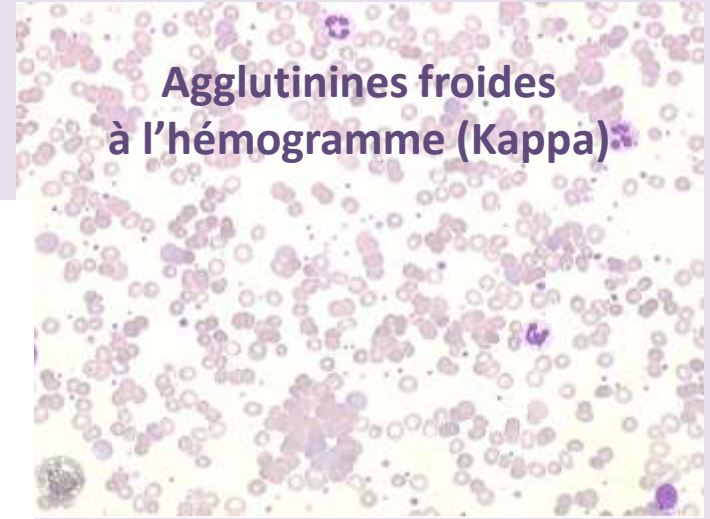
**Œdème
papillaire**


**Hémorragie
centrale
rétinienne**

**Veine en
« saucisse »**

AGGLUTININES FROIDES

CRYOGLOBULINÉMIE





Explorations médicales systématiques

EXAMENS SELON SIGNES D'ORIENTATION

LIÉS AU DEPOTS D'UNE PROPRIETE DE L'IGM MONOCLONALE

AMYLOSE

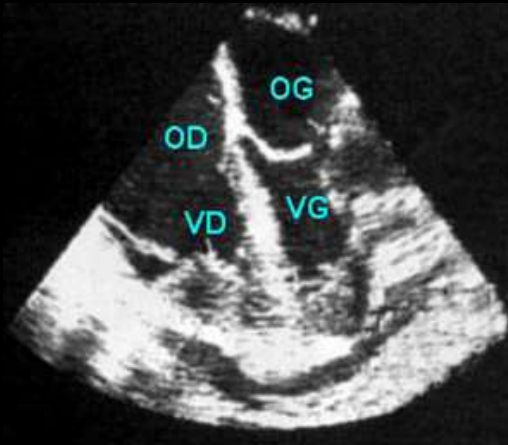
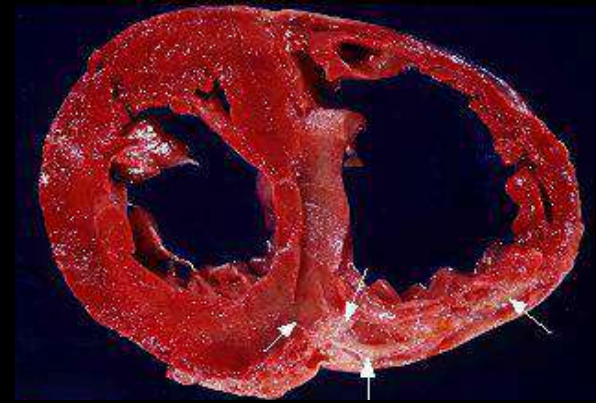
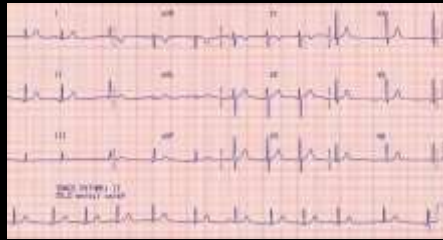
Fonction des organes les + svt touchés

Cœur / Pro BNP / BILAN CARDIOLOGIQUE – ECG - ECHOCARDIO

Rein / bilan rénal / BILAN NEPHROLOGUE – Biopsie indirecte (graisse/
gingivale - abdominale)

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE (20 à 25%)

CARDIOLOGIE



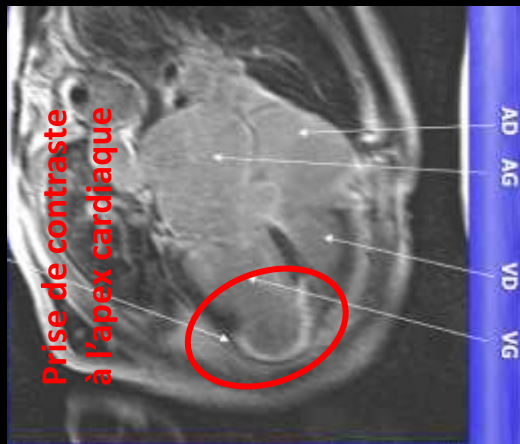
Troponine et NT-proBNP (score de la Mayo Clinic)

Echographie cardiaque avec mesure du septum inter ventriculaire en diastole, ECG, +/- IRM cardiaque, +/- holter ECG (si atteinte cardiaque)

Un diagnostic précoce est important pour pouvoir instaurer un traitement sur un cœur pouvant supporter le traitement (chimiothérapie comprenant des agents alkylants).

La reconnaissance de la nature amyloïde d'une cardiopathie a une incidence thérapeutique directe, à savoir qu'elle contre-indique l'utilisation des digitaliques, des antagonistes calciques et des bêtabloqueurs.

L'amylose cardiaque est une mauvaise indication à la transplantation dont les résultats sont marqués par la progression très rapide des dépôts particulièrement au niveau du tube digestif et du système nerveux.

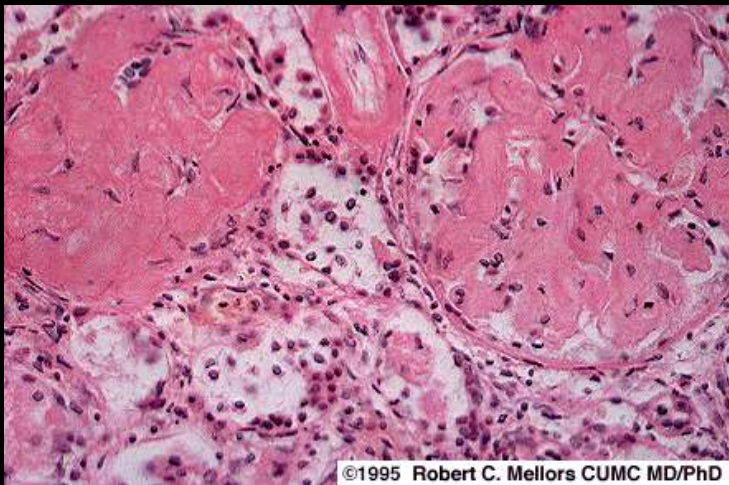


NEPHROLOGIE



atteinte rénale néphropathie glomérulaire

Créatininémie, urée sanguine, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, protéinurie des 24 heures, BU, Echographie rénale




protéinurie composée essentiellement d'albumine sans hématurie

Syndrome néphrotique souvent inaugural

insuffisance rénale progressive avec protéinurie longtemps persistante

reins de taille normale même si insuffisance rénale terminale

Diagnostic: histologie rénale par **BIOPSIE** (pas en routine)



Explorations médicales systématiques

EXAMENS SELON SIGNES D'ORIENTATION

LIÉS AU DEPOTS D'UNE PROPRIETE DE L'IGM MONOCLONALE

AMYLOSE

Fonction des organes les + sv̄t touchés

Cœur / Pro BNP / BILAN CARDIOLOGIQUE – ECG - ECHOCARDIO

Rein / bilan rénal / BILAN NEPHROLOGUE – Biopsie indirecte (graisse/ gingivale)

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE (20 à 25%)

Amylose? Cryoglobulinémie?

Neuropathie à IgM anti-mag, AC anti ganglioside, AC anti sulfatide (pas en routine)

EMG neuropathie démyélinisante / BILAN NEUROLOGUE / Biopsie sv̄t complications

Rare association MW myopathie (AC IgM anti decorin)



Examen neurologique spécialisé



SÉROLOGIE AC
(pas en routine)
IgM anti-mag
AC anti ganglioside,
AC anti sulfatide

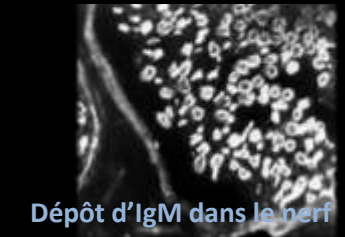
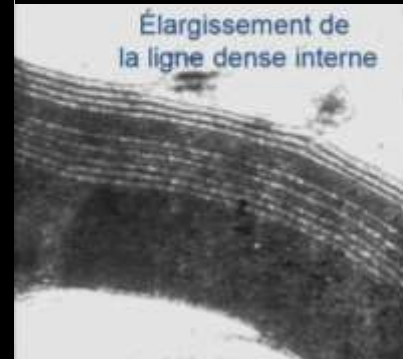


ELECTROMYOGRAMME



EMG

BIOPSIE NERFS (pas en routine)
neuropathie démyélinisant Anti-Mag



**imagerie
radiologique
systématique**

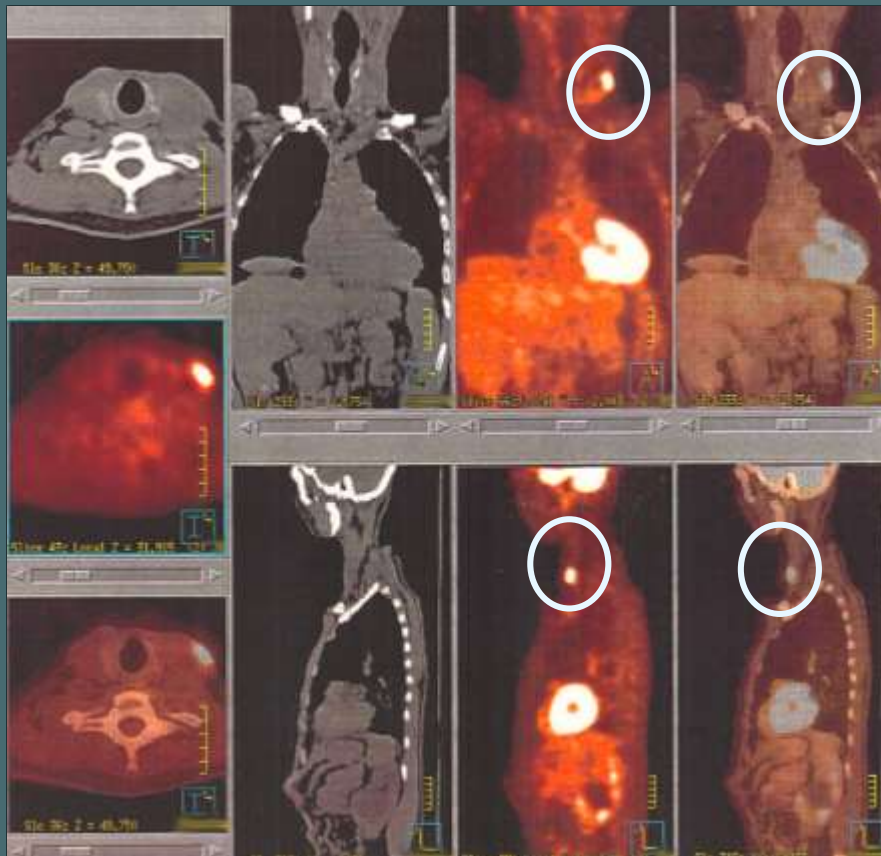


Echographie abdominale

TDM thoraco-abdominal-pelvien



imagerie radiologique systématique



La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou *PET scan* pour « *positron emission tomography* » permet de mesurer en 3 dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (*positrons* en anglais) issus d'un produit radio actif injecté au préalable.

L'appareil TEP peut être couplé avec un scanner (ou CT-SCAN en anglais) pour obtenir une meilleure localisation anatomique des structures tumorales : ici, un ganglion cervical sus-claviculaire gauche est le siège d'une hyperfixation du traceur

Pas en routine

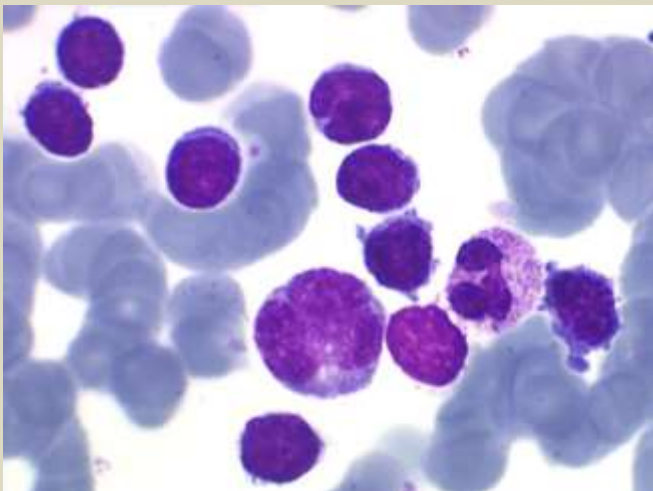


TOUT PIC MONOCLONAL À IGM QUELQUE SOIT SON IMPORTANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉ À L'HÉMATOLOGUE

avec les résultats des différents examens réalisés en ambulatoire

Le diagnostic d'une maladie de Waldenström est spécialisé

- **Pic monoclonal IgM**, quelque soit son importance
- **Infiltration médullaire** par de petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire
- **Phénotype tumoral** : *IgM+*, *CD5-/+*, *C10-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD22+*, *CD23-*, *CD25+*, *CD27+*, *FMC7+*, *CD103-*



C'est la **ponction de moelle** (myélogramme) ou/et la **Biopsie Osteo-Médullaire** qui vont souligner la présence d'une population clonale de **lymphoplasmocytes** que l'on reconnaît soit par leur aspect morphologique (observation au microscope), soit par des protéines particulières portés à la surface de ces lymphoplasmocytes (**immunophénotypage**).

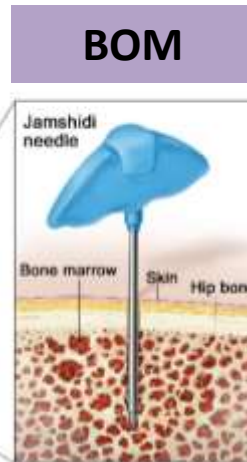
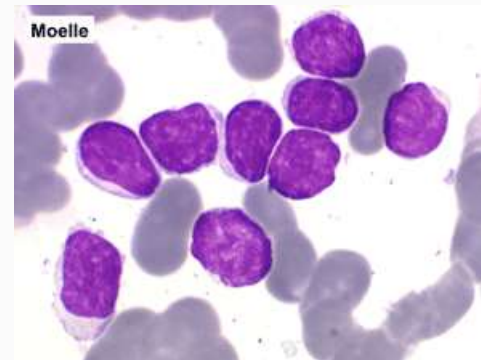
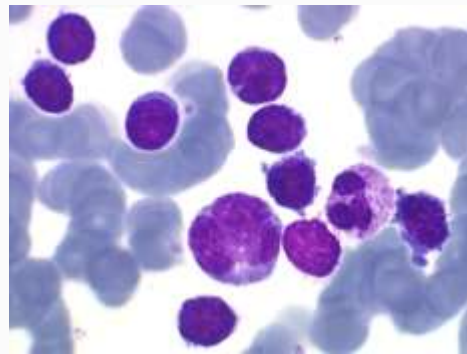


TOUT PIC MONOCLONAL À IGM QUELQUE SOIT SON IMPORTANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉ À L'HÉMATOLOGUE

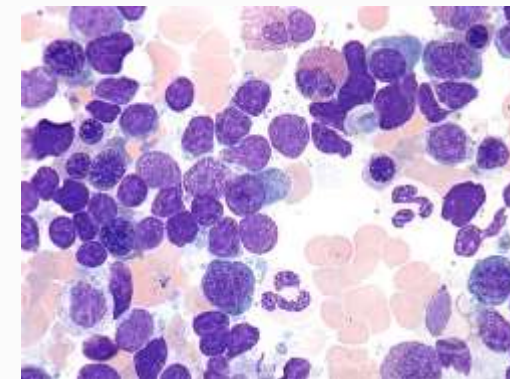
C'est la **ponction de moelle** (myélogramme) ou/et la **Biopsie Osteo-Médulaire** qui va souligner la présence d'une population clonale de **lymphoplasmocytes**



PONCTION



BOM





LA MALADIE DE WALDENSTROM MALADIE PROTEIFORME PLURIDISCIPLINAIRE

HEMATOLOGUE

MEDECIN
GENERALISTE

BIOLOGISTE

INTERNISTE

NEPHRO

CARDIO

NEURO

OPHTALMO

DERMATO

RADIOLOGUE

INFECTIOLOG.

ALGOLOGUE



Classe d'agents thérapeutiques dans la Maladie de Waldenström

OPTIONS DE TRAITEMENT DE LA MW

AGENTS ALKYLANTS

Bendamustine

Chlorambucil

Cyclophosphamide

Melphelan

ANALOGUES NUCLEOSIQUES

Cladribine

Fludarabine

AGENTS NOUVEAUX

Bortezomid

Everolimus

Ibrutinib

Panobinostat

Lenalidomide

Thalidomide

AC MONOCLONAUX

Alemtuzumab

Rituximab

Classe d'agents thérapeutiques dans la Maladie de Waldenström

OPTIONS DE TRAITEMENT DE LA MW

PLASMAPHERESE

COMBINAISONS LE PLUS
SOUVENT AVEC

ALKYLANTS

ANALOGUES
NUCLEOSIDIQUES

AC
MONOCLONAUX

CORTICOIDES

GREFFE AUTOLOGUE
GREFFE ALLOGENIQUE



PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE SUIVI DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

Une chimiothérapie entraîne des **effets secondaires** non systématiques, modérés ou importants. Ils sont **temporaires**.

L'importance de ces effets secondaires n'est pas le signe d'efficacité du traitement.

Ils sont + ou - accentués en fonction des traitements utilisés: chaque médicament a une toxicité spécifique.

Ils sont directement liés au type de médicaments administrés, à leurs doses et à leur association, à la réaction individuelle de chaque patient ainsi qu'à son état général.

Dès la mise en route du traitement, le médecin généraliste étudiera la **fiche RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire)** et vérifiera les effets secondaires des thérapeutiques instaurés

EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS

Toxicité	Effets indésirables	Conduite à tenir
Hématologie	Anémie Neutropénie Thrombopénie	Prescription de Facteurs de Croissance à voir avec hémato Si T°>38°5 recherche infection- NF et prescription d'AB si PNN<0,5G/l. Hospitalisation à discuter
Digestive	Nausées Vomissements Constipation	Antiémétiques systématiques Conseils alimentaires et laxatifs
Muqueuse	Mucite	Soins locaux, nutrition, antifongique
Générale	Asthénie	Maintien d'une activité physique adaptée
Cutanée	Alopécie Cutané (rush, prurit)	Selon lésions
Infectieuse	Infection bactérienne, virale, parasitaire	Zona / acyclovir Pneumocystose/ sulfamide
Neurologique	Neuropathie périphérique	Neurologue / hémato
Cardiaque	(trouble rythme, décompensation cardiaque)	Cardiologue /hémato

PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE SUIVI DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

Myélotoxicité

Toxicité **fréquente** et **précoce**

Mécanisme : destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation

Toxicité **réversible**, non cumulative et dose-dépendante, le plus souvent

Surveillance de la **NFS** systématique ; **bilan obligatoire** avant et dans les suites de chaque chimio

Anémie

Erythropoïétine (=EPO)



Transfusion de culots globulaires

si Hb < à 8 ou 9g/dl => 2 culots/ 24h



PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE SUIVI DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

Myélotoxicité

Thrombopénie

réduction des doses thérapeutiques

transfusion de concentrés plaquettaires

si plaquettes < 30 000/l et/ou signes hémorragiques

Leuco-neutropénie

leucopénie: globules blancs (GB) < à 2000 /mm³

neutropénie: polynucléaires neutrophiles (PNN) < à 1500/mm³

facteurs de croissance hématopoïétique : G-CSF

(granulocyte colony stimulating factor)



**Neupogen®
filgrastim**



**Granocyte®
lénograstim**



**Neulasta®
pegfilgrastim**

NAUSEES VOMISSEMENTS

précoces ou immédiats : dans les 24h après la chimio.

retardés : entre le 2^e et 7^e jour

anticipés : dans les H ou J qui précèdent la chimio, chez les patients ayant mal supporté une 1^{ère} cure

Corticoïdes

Antagonistes dopaminergiques: Motilium[®], Pimpéran[®], Vogalène[®]...

peu efficaces contre les N/V chimio-induits

Anti-5HT₃ = Sétrons : Zophren[®], Kytril[®], ...

quasi-systématique , très efficaces (ordo d'exception)

Anti-NK1 : Emend[®], Ivemend[®]

pour chimio hautement émétisante et personne à risque
avec **corticoïde** et **sétron** 30 min (IV) à 1h avant la chimio



COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Les complications infectieuses sont les complications les + fréquentes.
La sensibilité aux infections est lié à 3 facteurs:

1. Hypogammaglobulinémie

au fil de l'évolution et des lignes de traitement. Elle favorise les infections bactériennes
ORL et pulmonaires

.En cas de récives et d'hypogammaglobulinémie (<6G/L) , des **Immunoglobulines
polyvalentes injectables** peuvent être prescrites (spécialiste)



COMPLICATIONS INFECTIEUSES

La sensibilité aux infections est lié à 3 facteurs:

2. déficit immunitaire cellulaire sur les lymphocytes T

Ce déficit lié à certains traitements agressif sur les lymphocytes (analogues nucléoniques comme la **Fludarabine** ou AC MC comme l'**alemtuzumab**.

Les infections sont:

- Virales (groupes **herpès-zona-varicelle**, CMV, + rarement HVB, HVC)
- Fongiques (candidose)
- Protozoaires (**pneumocystis carinii**, toxoplasma gondii)

Ces affections dont les localisations **pulmonaires** ou **neuroméningées** revêtent une exceptionnelle gravité (prise en charge rapide en milieu spécialisé)

Elles doivent être prévenues par un anti-viral – l'**Aciclovir (Zovirax®)** et un sulfamide (**Bactrim®**) entre 6 mois à 12 mois après le tt (arrêt par spécialiste)



COMPLICATIONS INFECTIEUSES

3. Les épisodes de neutropénie fébrile en cours de traitement

LA FIÈVRE

définition précise / (axillaire +0,5° - buccale) pas rectale risque

T° > ou = 38°3

T° ≥ 38° en 2 /12 H

T° < 36° HypoT°

LA NEUTROPÉNIE

entre 8 et 12 J après le début de la chimiothérapie

Le risque infectieux important si PN est <500/mm³.

La prise en charge initiale repose sur l'administration urgente d'une antibiothérapie en AMBULATOIRE sous conditions

Conditions patient

Neutropénie < 7J
Pas de Sg de gravité ou foyer majeur
Age < 60 ans
Possibilité Prise Orale (PO)
Bonne compréhension des critères
d'hospitalisation secondaire

Conditions environnement

Présence d'un tiers à domicile
Distance < 1H hôpital

ANTIBIOTHÉRAPIE EN AMBULATOIRE SOUS CONDITIONS

NEUTROPÉNIE FÉBRILE À FAIBLE RISQUE

200 < PNN < 500 pendant < 7J

Médecin après évaluation - tolérance
Signes de gravité et conditions

CÉPHALOSPORINE/ OU AMOX. - AC
CLAVULINIQUE
CLINDAMYCINE (si allergie à la Pénic.)
et
QUINOLONE

REEVALUATION A 48H

APYREXIE

FIÈVRE et/ou S. de GRAVITÉ

Poursuite AB à domicile

HOSPITALISATION

VACCINATIONS

recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées

	CONTRE-INDIQUÉS	SPECIALEMENT RECOMMANDÉS	RECOMMANDÉS POPULAT. GÉNÉRALES
sous chimiothérapie hémopathie maligne	Tous vaccins vivants jusqu'à 6 mois après la chimio	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) Pneumocoque - VPC 13 (Prévenar 13 ®) - VPC 23 (Pneumo 23 ®) 2 mois intervalle Tous les 3 ans en IM Zona - zostavax ®	DTPCoq Hépatite B
maladies auto-immunes corticoïdes immunosuppresseurs biothérapie	BCG FJ Grippe vivant ROR Varicelle		
Patients Aspléniques Splénectomie - programmée < 2 sem - en urgence > 2 sem	Pas de CI		



Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie

Hygiène de vie

- Soins doux et réguliers de la bouche
- Lavage fréquent des mains, en particulier dans les lieux publics après contact avec des surfaces fréquemment touchées et potentiellement colonisées par des germes (poignées de porte, robinets, téléphones, claviers, télécommandes, chariots d'épicerie, boutons d'ascenseur, menus de restaurant, etc.)
- Bien nettoyer et couvrir toute blessure.
- Éviter ce qui peut endommager les muqueuses : suppositoires, lavements, douches vaginales, tampons. La température doit être mesurée par voie buccale et non rectale.
- Relations sexuelles : pas de recommandations particulières tant que l'état général est bon.
- Drogues : éviter de fumer du cannabis ou de consommer d'autres drogues illicites (contamination possible par des moisissures). La prise de cocaïne coupée avec du lévamisole accroît la gravité de la neutropénie.

Alimentation

- Fruits et légumes : lavés, pelés ou cuits.
- Viande bien cuite. Éviter les charcuteries.
- Consommer de l'eau de qualité contrôlée (éviter l'eau non analysée des puits ou des rivières).
- Éviter de saupoudrer des épices, des fines herbes, du poivre et du sel (risque de moisissures) sur les aliments prêts-à-manger.
- Éviter les produits non pasteurisés : laitages, miel.
- Éviter les tisanes, les produits naturels (moisissures) et les probiotiques⁹⁻¹³.

Contacts avec les animaux

- Éviter les visites à la ferme.
- Éviter les reptiles (risque de salmonellose).
- Confier à l'entourage l'entretien de la litière ou de la cage de l'animal domestique.



Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie

Contacts humains

- Éviter les contacts avec les malades (grippe, rhume, gastro-entérite, varicelle, etc.) ; il vaut mieux leur téléphoner plutôt que de les rencontrer.

Environnement

- Nettoyer la maison sans soulever de poussière et en portant des gants
- Éviter le jardinage, sinon porter un masque et des gants.
- Prudence avec les plantes, les fleurs coupées et les déchets qui peuvent être une source de bâtonnets Gram négatif ou de moisissures.
- Éviter les aérosols d'eau (spa, climatiseur, humidificateurs, etc.)
- Éviter les zones de construction ou d'excavation.

Vaccination

- Éviter les vaccins « vivants » (varicelle ou rougeole, par exemple) tant que l'immunité ne s'est pas rétablie.
- Les vaccins non vivants peuvent être administrés sans danger, mais risquent d'entraîner une faible immunité. Le vaccin annuel contre la grippe peut être donné avant le début de la chimiothérapie ou entre deux cycles au moment où l'on juge que l'immunité est la meilleure.
- La vaccination des membres de l'entourage du patient est recommandée. Cependant, si un proche reçoit un vaccin vivant et développe une éruption locale, il faut limiter les contacts.

Voyages

- Éviter les destinations tropicales d'endémie pour la malaria, la dengue, les gastro-entérites, etc.

Surveillance

- Consulter rapidement si la température buccale dépasse 38,3 °C, en cas de frissons, de toux, de diarrhée, de mal de gorge, de dysurie, d'écoulement de plaie, etc.



Comment accompagner vers une prise en charge psychologique ?

Nécessité d'une anticipation autant que possible pour identifier les situations «à risque» et permettre un dialogue avec le patient, son entourage et au sein de l'équipe soignante

Prendre contact en consult.

Approfondir le dialogue engagé

Reconnaitre et nommer la souffrance psychique

Légitimer la souffrance et en prendre acte

Expliquer qu'une aide est possible

Présenter les professionnels existants et disponibles, rassurer sur le cadre du suivi psychologique

Proposer et préparer l'orientation vers le « psy »

Repérer les éventuelles réticences



PRISE EN CHARGE SOCIO-PROFESSIONNELLE

protocole de soins

1

2

3

4

5

6

Confidentiel

Certificat médical
Destiné à être joint à une demande auprès de la maison départementale des personnes handicapées

Nom de naissance _____
Nom d'épouse _____
Prénom _____
Adresse _____
N° d'immatriculation sécurité sociale _____ Date de naissance _____
N° de dossier auprès de la MDPH (si connu) _____

Vous avez déjà rempli un certificat médical pour ce patient lors d'une précédente demande auprès de la MDPH (ou des dispositifs antérieurs, COTOREP ou CDES) et il n'y a pas de modification significative dans l'état de santé, l'état fonctionnel ou le handicap de votre patient depuis le dernier certificat que vous avez établi :

Vous pouvez remplir le **certificat médical simplifié ci-dessous** :

Je certifie que depuis mon précédent certificat médical en date du _____ il n'y a pas de modification significative dans l'état de santé, l'état fonctionnel ou le handicap de M/ _____

Signature du médecin _____ le _____ Cachet _____

Dans les autres cas : **Veuillez compléter le certificat médical suivant**
Joindre les comptes rendus et documents les plus significatifs

Ce certificat médical et les documents correspondants sont à remettre à votre patient, pour qu'ils les présentent au médecin de son dossier de demande auprès de la MDPH. Il est destiné au médecin du équipe pluridisciplinaire de la MDPH (qui a besoin que vous le renseigniez sur les éléments cliniques concernant le handicap de votre patient, en apportant un soin particulier au : **statut fonctionnel** (le médecin renseigne à votre disposition pour des informations complémentaires).

* « Cochez un caractère, au sein de la présente liste, toute restriction d'activité ou restriction de participation à la vie sociale suite aux conséquences par une personne de raisons d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidante. » (Article L.114 du code de la fonction sociale et des familles, issu de la Loi n° 2005-1057 du 12 septembre 2005)

Cerfa demande de pension d'invalidité
n° 11174-34
Région PACA

La personne qui demande la pension d'invalidité :

Nom, nom de naissance ou de son épouse (nom de jeune fille) : _____
Vieillesse : _____
Vieillesse : _____
Code Postal : _____
Ville (commune) : _____
Vieillesse : _____
Vieillesse : _____

Cerfa certificat médical
n° 11180-01
CNS-PRE

certificat médical
accident du travail
maladie professionnelle

Article L. 461-4, L. 461-5, L. 433-1, L. 325-6, R. 453-16, R. 323-31-1 du Code de la sécurité sociale

Je certifie que :

le malade est en état de _____
le malade est en état de _____
le malade est en état de _____

Cerfa certificat médical
n° 11180-01
CNS-PRE

certificat médical
accident du travail
maladie professionnelle

Article L. 461-4, L. 461-5, L. 433-1, L. 325-6, R. 453-16, R. 323-31-1 du Code de la sécurité sociale

Je certifie que :

le malade est en état de _____
le malade est en état de _____
le malade est en état de _____

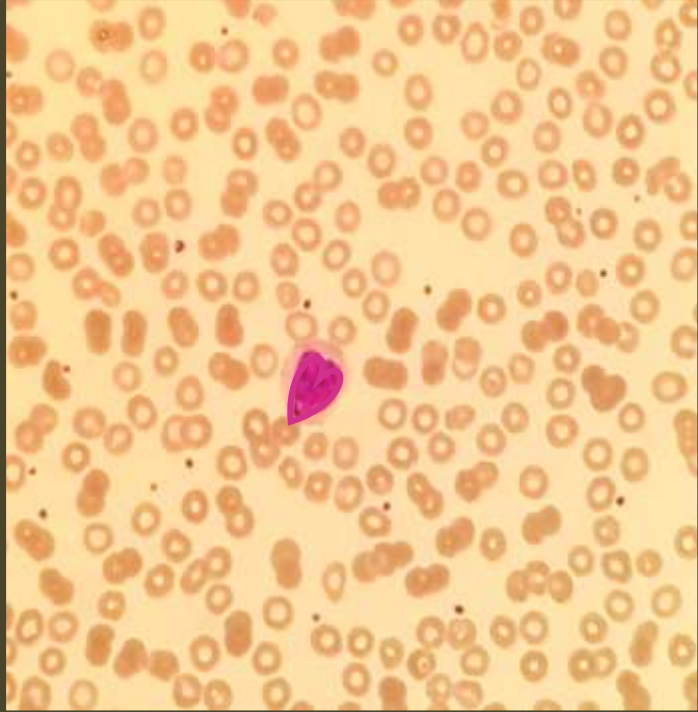
Le médecin généraliste ne doit jamais

oublié qu'



Que, qu'elle que soit la gravité et la complexité de la MW son rôle de médecin de prévention et de santé publique continue et il n'aura de cesse le dépistage des autres maladies qu'elles soient cardio-vasculaires, métaboliques ou cancéreuses – le risque d'une 2^e affection cancéreuse est multiplié dans la MW (14 à 16%) qu'elle soit induite par la transformation du lymphome, par le traitement ou touchant un autre organe.





CONCLUSIONS



Je vous remercie de votre attention

Dr Philippe PAUX

*«Impose ta chance, serre ton bonheur, va vers ton
risque, à te regarder ils s'habitueront »*

René Char